



***Facultad  
de  
Ciencias***

**MODELOS DE ECUACIONES  
DIFERENCIALES PARA LA INFECCIÓN POR  
VIH Y SU TRATAMIENTO**  
(DIFFERENTIAL EQUATIONS MODELS FOR HIV  
INFECTION AND ITS TREATMENT)

**Trabajo de Fin de Grado  
para acceder al**

**GRADO EN MATEMÁTICAS**

**Autor: Raúl Díaz González**

**Director: Luis Alberto Fernández Fernández**

**Junio - 2020**



# Índice general

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Resumen . . . . .	1
1.2. Abstract . . . . .	1
1.3. Introducción . . . . .	1
1.3.1. Del VIH al SIDA . . . . .	1
1.3.2. El papel de las matemáticas . . . . .	4
1.3.3. En este trabajo . . . . .	5
<b>2. Dinámica del VIH</b>	<b>7</b>
2.1. Modelo inicial de dinámica viral . . . . .	7
2.2. Dinámica de las células-T . . . . .	7
2.3. Modelo que incorpora producción viral . . . . .	9
2.3.1. Análisis de parámetros . . . . .	11
<b>3. Terapias simples</b>	<b>13</b>
3.1. Inhibidores RT . . . . .	13
3.1.1. Inhibición perfecta . . . . .	14
3.1.2. Inhibición imperfecta . . . . .	16
3.2. Inhibidores de proteasa . . . . .	17
3.2.1. Inhibición perfecta . . . . .	19
3.2.2. Inhibición imperfecta . . . . .	20
<b>4. Terapias combinadas</b>	<b>31</b>
4.1. Modelo simple . . . . .	34
4.2. Modelo celular infectado de larga vida . . . . .	36
4.3. Modelo de células infectadas de forma latente . . . . .	39
4.4. Modelo larga vida- células en estado latente . . . . .	41
<b>Glosario de términos</b>	<b>45</b>
<b>A. Teoría cualitativa de E.D.O.</b>	<b>47</b>
A.1. Comportamiento asintótico . . . . .	47
A.2. Estabilidad . . . . .	48
<b>B. Ecuación de Airy</b>	<b>49</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>51</b>

# Agradecimientos

Al concluir con este trabajo una etapa maravillosa de mi vida quiero extender un profundo agradecimiento antes de comenzar a todos aquellos que han hecho posible que llegue hasta aquí.

En primer lugar a mi familia, por haber confiado en mí desde el primer momento, haberme apoyado en los momentos más duros y haber compartido y disfrutado los momentos más dulces.

A mis amigos, por entender mi ausencia en tantos momentos mientras me esforzaba por llegar hasta aquí y apoyarme siempre.

A mi director y profesor, Luis Alberto Fernández, por haber confiado en mí hace un año, por su colaboración brindada durante todos estos meses y por su apoyo y dedicación constante.

Y por último, agradecer a todos los profesores de la Facultad de Ciencias, su entrega, su dedicación y su pasión en las clases, tutorías y reuniones. En particular, a Juan Cuesta, mi tutor, por su ayuda desinteresada durante estos cuatro años siempre que la he necesitado.

Gracias a todos.



# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. Resumen

Estudiaremos los modelos originales propuestos por Alan S. Perelson y David D. Ho (junto a su equipo) a partir de 1995, para tratar de entender la infección del virus del SIDA en el organismo, tanto desde el punto de vista teórico como computacional. También analizaremos los efectos de diferentes terapias, que han dado lugar a los tratamientos actuales.

**Palabras clave:** SIDA, VIH, dinámica viral, ecuaciones diferenciales.

### 1.2. Abstract

We will study the original models proposed by Alan S. Perelson and David Ho (and their team) in 1995, in order to understand HIV's infection in our body, both numerically and theoretically. We will also analyze the effects of antiretroviral therapies, which have led to current treatments.

**Key words:** AIDS, HIV, viral dynamics, differential equations.

### 1.3. Introducción

#### 1.3.1. Del VIH al SIDA

El SIDA, o Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida, es un conjunto de enfermedades desencadenadas de la infección por VIH, o Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Una vez infectado por el virus del VIH, una persona puede presentar un cuadro similar al de una gripe común, o no manifestar ningún síntoma. De hecho, tras infectarse, el portador del virus no sufre síntoma alguno durante un largo tiempo, lo que se conoce como periodo estacionario, aunque la infección sigue avanzando. Durante este proceso, el sistema inmune es destruido, de manera progresiva por el virus, y cada vez aumenta, en mayor medida, el riesgo de infección por enfermedades oportunistas, conociéndose al último estado de esta infección como SIDA ([19]).

La enfermedad fue descubierta en Estados Unidos en la década de los 80, cuando varios médicos estadounidenses observaron que había diferentes grupos de pacientes que presentaban enfermedades muy poco comunes y su sistema inmune era incapaz de combatirlas. En 1981, se descubrieron los primeros casos en parejas homosexuales de Nueva York y California, y más tarde aparecieron casos de personas drogodependientes y receptores de transfusiones sanguíneas. Al año siguiente, el síndrome adoptó su nombre actual sustituyendo así a otros como *Gay-related immune deficiency*. En la actualidad el SIDA es considerado por la OMS como una pandemia global, con 36.7 millones de infectados en 2015 alrededor del mundo, de los cuales un 5 % son niños infectados al nacer por sus madres, debido a que el 70 % de infectados por VIH se encuentran en África subsahariana y no poseen medios para prevenir la enfermedad. Casi 40 años después de que se descubriera la enfermedad 35 millones de personas han fallecido, y no se espera cura para el virus a corto plazo ([17]).

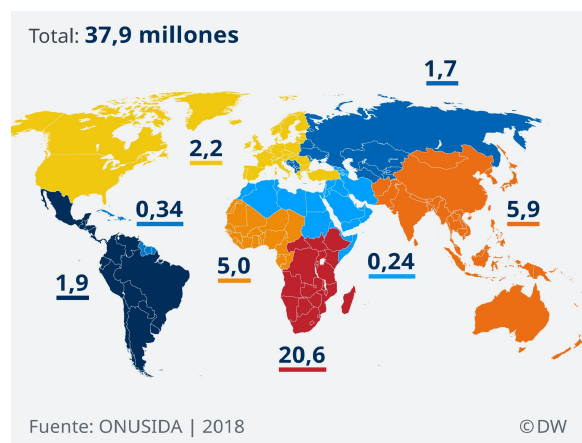


Figura 1.1: El SIDA en el mundo [12]

Se cree que la enfermedad se originó en África, donde los primates albergan un virus similar, conocido como SIV (Síndrome de Inmunodeficiencia en Simios). Según algunos científicos, los chimpancés salvajes de África central transmitieron la enfermedad a los seres humanos, aunque aún no se ha descubierto cómo el virus cruzó la barrera entre ambas especies ([16]).

El VIH se transmite por el contacto con alguno de los cuatro fluidos de una persona infectada, a señalar, la sangre, el semen, las secreciones vaginales y la leche materna. Por tanto, el virus puede entrar en nuestro organismo por tres vías diferentes: sexual, sanguínea y de madre a hijo/a. Por ello, es importante el uso de precauciones al mantener relaciones sexuales, utilizar material estéril y evitar el uso compartido de jeringuillas al realizar transfusiones así como prevenir el cuidado de los recién nacidos cuando la progenitora es portadora del virus.

Tras adquirir el virus, la infección en el organismo sigue tres etapas bien diferenciadas ([14]):

- **Infección aguda por VIH**, primera fase de la infección, aparece entre la segunda

y cuarta semana del contagio. Durante esta etapa, el infectado sufre un cuadro de síntomas similar al de una gripe mientras que el virus ataca a la concentración sanguínea de células-T y el sistema inmune lucha contra él. En este periodo, la concentración de carga viral y el riesgo de infección son muy altos.

- **Infección crónica por VIH**, también conocido como estado estacionario o periodo de latencia. Es un periodo asintomático, aunque el VIH sigue replicándose pero en concentraciones muy bajas, y el sistema inmune luchando contra él. Sin el debido tratamiento antirretroviral, esta etapa suele durar entre 8 y 10 años.
- **SIDA**, es la fase final y más grave de la infección. Las personas con VIH poseen SIDA cuando su concentración de linfocitos CD4 es menor de  $200/mm^3$  o si presentan ciertas enfermedades oportunistas, es decir, cuando el sistema inmune está completamente destruido. Esta fase suele durar entre 3 y 4 años y termina con la muerte.

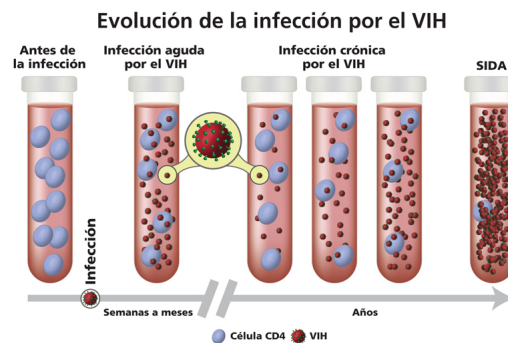


Figura 1.2: Fases de la infección por VIH [14]

En la actualidad, no existe cura ni vacuna de esta enfermedad, pero sí diferentes tratamientos antirretrovirales cuyo objetivo no es otro que el de ralentizar el avance de la infección y así alargar la vida de las personas contagiadas. La mayoría de ellos se basan en bloquear la capacidad de infección del virus a nuevas células o en anular la capacidad de producción de nuevos viriones infecciosos. Los más famosos son los siguientes:

- **Inhibidores de la transcriptasa inversa (RT)**: se trata de un medicamento antirretroviral que altera el ciclo de vida del VIH. Son utilizados para bloquear la transcripción inversa del virus.
- **Inhibidores de la proteasa**: la proteasa, una enzima del VIH, se ve bloqueada por este tipo de medicamento antirretroviral. De esta manera, se evita que el VIH, aún inmaduro, madure e infecte a otros linfocitos.
- **Inhibidores de la transferencia de cadenas de la integrasa**: otro tipo de antirretroviral cuyo objetivo principal pasa por bloquear la integrasa, una enzima utilizada por el VIH para integrar su ADN vírico en el de los linfocitos. Mediante el bloqueo de la misma, se bloquea, a su vez, la multiplicación del VIH.



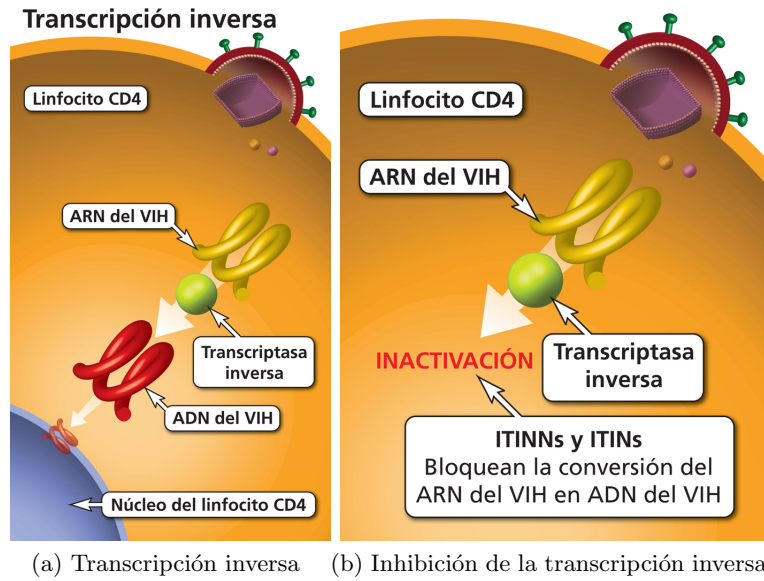


Figura 1.3: Proceso de inhibición de la transcriptasa [13]

Igualmente, podemos señalar otro tipo de inhibidores, como el de la posfijación, o los potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo. A lo largo del presente trabajo, se va a proceder a analizar el efecto de este tipo de tratamientos antirretrovirales en la dinámica del virus. En particular, estudiaremos los efectos de los dos primeros sobre los individuos infectados desde un punto de vista biomatemático.

### 1.3.2. El papel de las matemáticas

Los primeros estudios de la dinámica de la enfermedad, cuyo objetivo no era otro que poder entender cómo se propagaba por nuestro cuerpo, aparecieron en 1995 de la mano del físico David Ho, y el inmunólogo matemático, Alan Perelson. Estos dos científicos realizaron un estudio que trató de modelizar la dinámica del sistema inmune en su lucha contra el virus, suministrando a los pacientes diferentes tratamientos antirretrovirales, como inhibidores de la proteasa, para así, poder observar cómo variaba, progresivamente, la carga viral. Una vez administrado el medicamento, comprobaron que la carga viral disminuía exponencialmente, modelizando esta variación con la siguiente ecuación:

$$\frac{dV}{dt}(t) = -cV(t),$$

donde  $V(t)$  es la carga viral en el instante  $t$  y  $c$  es la tasa de limpieza del virus, una constante que mide la manera en que el cuerpo va eliminando el virus.

En un estudio posterior, en 1996, tomaron datos de carga viral en intervalos más pequeños desde que se administraba el inhibidor, con el objetivo de mejorar la ecuación para medir otra variable importante, el número cambiante de células-T infectadas. Una vez realizado, observaron que mil millones de partículas víricas eran eliminadas del torrente sanguíneo cada día. Estos resultados fueron una revolución, puesto que, anteriormente,

los tratamientos antirretrovirales no eran administrados hasta darse por finalizado el que consideraban como periodo de hibernación del virus. Después del estudio, quedó claro que no existía tal fase: el VIH y el cuerpo luchaban cada segundo, desde el momento de la infección, y por ello, el sistema inmune necesitaba toda la ayuda posible y los tratamientos debían administrarse lo más pronto posible ([9]).

Una vez publicados estos estudios, los dos científicos continuaron publicando artículos a medida que iban realizando diferentes investigaciones acerca de la dinámica del virus y la manera en que podían plasmarlo matemáticamente utilizando ecuaciones diferenciales. Pero no fue hasta el año 1999 cuando Perelson y Nelson publicaron uno de los artículos más importantes, *Mathematical Analysis of HIV-I. Dynamics in Vivo*, ([7]), en el que nos basaremos para desarrollar este trabajo.

En la actualidad, se sigue desarrollando el estudio de ecuaciones diferenciales que modelizan el virus. Según una científica implicada en el estudio de estas teorías, Nicoleta E. Tarfulea, “un modelo cuantitativo que describa cómo el cuerpo reacciona frente al VIH, puede ayudarnos a luchar mejor contra el virus”. Este tipo de modelos utilizan ecuaciones diferenciales que modelizan la dinámica del virus para enfrentarse a él y reproducir numéricamente, a un menor coste, situaciones experimentales concretas ([5]).

Por tanto, el objetivo general de todos estos estudios es buscar un modelo cuantitativo que describa cómo reacciona el cuerpo en caso de infección, así como la velocidad con la que el virus mata y se vuelve resistente, de manera que numéricamente se puedan reproducir diferentes situaciones de la enfermedad, sin la necesidad y el coste de realizar experimentación con pacientes infectados.

### 1.3.3. En este trabajo

En el presente trabajo, estudiaremos los modelos originales propuestos por Alan Perelson y David Ho, basándonos en [7]. Hemos estructurado este nuevo estudio en cuatro capítulos en los que ampliaremos y añadiremos nuevas aportaciones al artículo inicial publicado en 1999.

El primer capítulo sirve como una introducción general al trabajo, en el que presentamos un breve resumen del mismo, las palabras clave que permitirán al lector comprender el contenido del estudio, y una inmersión inicial en el tema a tratar, que es el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, conocido habitualmente como SIDA.

Durante el siguiente apartado, introduciremos los primeros modelos formulados, explicando la variación de la dinámica viral, los linfocitos CD4 y las células infectadas, intentando explicar ese modelo, resolviéndolo, estudiando las relaciones entre los diferentes parámetros y el comportamiento de las soluciones, así como realizar unas simulaciones numéricas.

Más tarde, en el tercer capítulo, introduciremos dos terapias utilizadas para tratar el VIH. Por un lado, hablaremos de los inhibidores de la transcriptasa inversa (RT), y por otro,

de los inhibidores de la proteasa. Analizaremos el efecto individual de cada uno de ellos sobre la dinámica vírica, resolviendo los nuevos modelos aportados tanto analítica como numéricamente, lo que nos permitirá realizar comparaciones gráficas e interpretaciones de los mismos. En ambos casos estudiaremos por separado el éxito total de las terapias de una inhibición imperfecta de las mismas así como sus implicaciones matemáticas y biológicas. También ampliaremos los resultados de dos investigaciones que Perelson y Nelson mencionaron en su artículo, pero sin desarrollarlo en profundidad, y que, consideramos, pueden resultar de interés para el lector. El primero de ellos se refiere al estudio los efectos de recuperación lineal de células-T durante las terapias, cuyo modelo nos lleva a resolver la ecuación de Airy tanto desde un punto de vista numérico como analítico, lo que nos permite obtener conclusiones de gran relevancia para este trabajo. Por otro lado, Perelson y Nelson estudian los puntos críticos o estados estables del sistema, su estabilidad y los efectos matemáticos y biológicos que estos resultados conllevan.

En la penúltima parte de este estudio, introduciremos los efectos de la resistencia a los fármacos que genera el virus, así como sus efectos y cambios en las terapias antirretrovirales. Presentaremos nuevos modelos basados en terapias combinadas, utilizadas en la actualidad para tratar el VIH. La explicación y resolución de las mismas irán encaminadas a la presentación de un estudio numérico y analítico para poder mejorar su comprensión.

Para finalizar, incluimos un glosario donde se recogen los principales términos utilizados a lo largo del trabajo, tratando que el lector pueda así comprenderlos en mayor profundidad. Finalmente, presentaremos la bibliografía científica consultada para realizar este estudio, junto con dos apéndices. En el primero mostraremos algunos de los resultados matemáticos más relevantes para comprender el presente artículo, y en el segundo, veremos de forma más detallada la resolución de la ecuación de Airy, a la que nos hemos referido con anterioridad.

Cabe destacar que, durante la lectura e interpretación de [7], hemos encontrado algunas erratas menores que hemos corregido. Asimismo hemos intentado clarificar los contenidos para que su interpretación sea aún más sencilla, ampliando los procedimientos matemáticos de una forma más exhaustiva y detallada. Del mismo modo, hemos realizado simulaciones numéricas con el objetivo de ampliar la base matemática del estudio y mostrar gráficamente las conclusiones expuestas analíticamente, así como para comprobar que los resultados obtenidos eran correctos comparando las soluciones numéricas con las explícitas y analizando sus errores. Por último, además de todo lo anterior, hemos completado el estudio deduciendo y obteniendo nuevas fórmulas que se planteaban sin mucho detalle en el artículo de Perelson y Nelson.

## Capítulo 2

# Dinámica del VIH

### 2.1. Modelo inicial de dinámica viral

Los primeros datos obtenidos en la investigación de la evolución de la enfermedad apuntaron a que durante un breve periodo de tiempo después de que los pacientes eran administrados con medicinas antirretrovirales, la carga viral decaía exponencialmente y entonces apareció el modelo más simple que modelizaba la variación de carga viral,  $V(t)$ , en el organismo:

$$\frac{dV}{dt}(t) = P(t) - cV(t), \quad (2.1)$$

donde:

- $P$  es una función desconocida que representa la tasa de producción viral.
- $c$  es la tasa de de eliminación del virus por el organismo por unidad de tiempo.
- $V(t)$  es la concentración (viriones por  $mm^3$ ) de carga viral en el organismo en el instante  $t$ .

Es una ecuación diferencial lineal no homogénea que se puede resolver explícitamente en algunos casos.

### 2.2. Dinámica de las células-T

En esta sección consideramos la siguiente ecuación, que representa la variación de células CD4+ T no infectadas del organismo o células objetivo, pues son susceptibles a la infección. Denotaremos por  $T(t)$  a la cantidad de estas células por  $mm^3$  de sangre en el instante de tiempo  $t$ . Un modelo razonable para las células objetivo es ([7]) :

$$\frac{dT}{dt}(t) = s + pT(t) \left(1 - \frac{T(t)}{T_{max}}\right) - d_T T(t). \quad (2.2)$$

Como se observa, la variación de células-T del organismo según la ecuación anterior depende de:

- La producción de las mismas por las distintas fuentes de nuestro organismo,  $s$ , que afecta de forma positiva a su variación.

- Representamos la proliferación por la función logística  $pT(t) \left(1 - \frac{T(t)}{T_{max}}\right)$ .
  - Notemos que si la población de las células alcanza  $T_{max}$  debe decrecer, entonces debemos imponer la condición  $d_T T_{max} > s$  de este modo  $dT/dt < 0$  cuando la población de células T llega al techo,  $T(t) = T_{max}$  y entonces la cantidad de células T por milímetro cúbico de sangre decrecerá.
- La muerte de las células T por unidad de tiempo a una tasa  $d_T$  que afecta negativamente a la variación y es representada por el término  $d_T T(t)$ , con signo negativo porque se van eliminando.
- $p$  es la tasa de máxima proliferación de las células T.

Ahora vamos a calcular las soluciones constantes de la ecuación, que corresponden con las soluciones estables o de equilibrio y nos servirán para resolver la ecuación completa más adelante. Si  $T = cte$  entonces :

$$\frac{dT}{dt}(t) = 0 \iff \frac{-p}{T_{max}} T^2 + (p - d_T)T + s = 0.$$

Y ahora resolviendo la ecuación de segundo grado obtenemos las soluciones:

$$\bar{T}_{1,2} = \frac{T_{max}}{2p} \left( (p - d_T) \pm \sqrt{(p - d_T)^2 + \frac{4sp}{T_{max}}} \right).$$

En nuestro caso solo tiene sentido físico la solución positiva, que es la que tomaremos como solución particular de la ecuación.

Entonces ahora resolvemos la ecuación 2.2 que es de tipo Riccati tomando como solución particular la solución constante obtenida anteriormente  $T_{part} = \bar{T}_1$

Realizando el cambio:

$$T(t) = T_{part} + \frac{1}{u(t)} \implies \frac{du}{dt}(t) = - \left( p - d_T - \frac{2pT_{part}}{T_{max}} \right) u(t) + \frac{p}{T_{max}}.$$

Obtenemos que:

$$u(t) = \frac{p}{T_{max} \left( p - d_T - \frac{2pT_{part}}{T_{max}} \right)} + C e^{-\left( p - d_T - \frac{2pT_{part}}{T_{max}} \right) t}, C \in \mathbb{R}.$$

Por tanto aplicando la condición inicial  $T(0) = T_0$  y deshaciendo el cambio se tiene que:

$$T(t) = T_{part} + \frac{(T_{max} (p - d_T) - 2pT_{part}) (T_0 - T_{part})}{p (T_0 - T_{part}) + [T_{max} (p - d_T) - 2pT_{part} - p (T_0 - T_{part})] e^{-\left( p - d_T - \frac{2pT_{part}}{T_{max}} \right) t}}. \quad (2.3)$$

Ahora dando valor a los parámetros podemos observar cómo varían las células-T en función del tiempo en nuestro organismo. En este caso tomaremos un periodo de tiempo de 300 días para que se vea claramente cómo va cambiando la cantidad de estas células por milímetro cúbico de sangre:

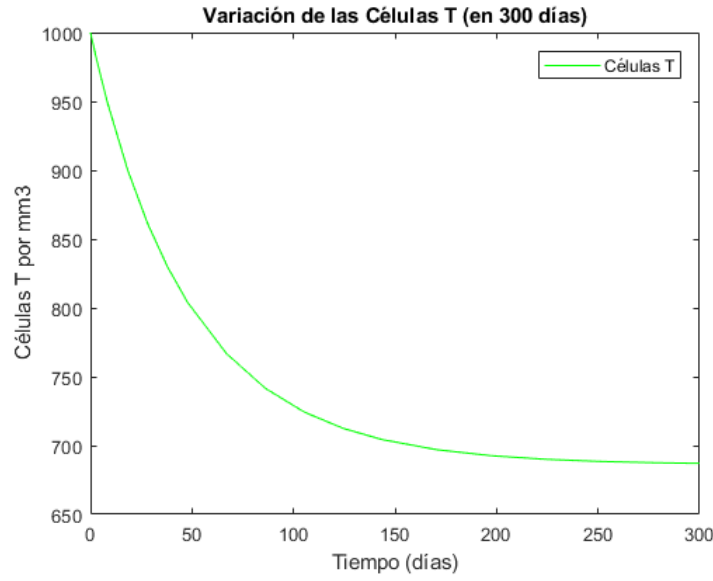


Figura 2.1: Dinámica células-T

Como se observa, el nivel de células-T va disminuyendo exponencialmente a medida que avanza el tiempo, desde las 1000 células por  $mm^3$  en el momento inicial, hasta estabilizarse a partir de los 200 días en un nivel de alrededor 700 células por  $mm^3$ .

A continuación mostramos en la siguiente tabla el valor de los parámetros que hemos tomado así como sus unidades, basándonos en la información de [6] y [3]:

	Valor	Unidades
$T(t)$	-	células por $mm^3$
$T_0$	1000	células por $mm^3$
$p$	0.01	días <sup>-1</sup>
$s$	10	células por $mm^3$ y por día
$T_{max}$	1500	células por $mm^3$
$d_T$	0.02	días <sup>-1</sup>

Cuadro 2.1: Parámetros y sus unidades.

### 2.3. Modelo que incorpora producción viral

A continuación veremos un sistema, que además de modelizar la variación de células T, predice el comportamiento de las células infectadas,  $T^*(t)$  y la carga viral,  $V(t)$ :

$$\frac{dT}{dt}(t) = s + pT(t) \left(1 - \frac{T(t)}{T_{max}}\right) - d_T T(t) - kV(t)T(t), \quad (2.4)$$

$$\frac{dT^*}{dt}(t) = kV(t)T(t) - \delta T^*(t), \quad (2.5)$$

$$\frac{dV}{dt}(t) = N\delta T^*(t) - cV(t). \quad (2.6)$$

En la presencia de VIH, las células-T son infectadas a una velocidad  $kV(t)T(t)$  donde  $k$  es la tasa de infección y  $V(t)$  es la carga viral que posee un individuo infectado en el instante  $t$ . Es algo razonable pues para que una célula se infecte debe encontrarse con una partícula de virus y se infectará a razón de la tasa de infección, que es  $k$ . En este caso, las células que no poseen el virus,  $T(t)$ , al infectarse pasan a ser células portadoras del virus, las llamaremos  $T^*(t)$ , estas aumentan a la misma velocidad que las células no infectadas dejan de serlo y serán eliminadas a una tasa  $\delta$ , que es la tasa de muerte de estas, de ahí el término,  $-\delta T^*(t)$ , con signo negativo puesto que van siendo eliminadas. Al mismo tiempo, si hay más células infectadas, aumenta la producción de carga viral, que llamaremos  $V(t)$  y entonces introducimos el término  $N\delta T^*(t)$  representando el aumento de carga viral y  $-cV(t)$  la eliminación por parte del organismo de la misma a una tasa  $c$ . Por último,  $N$  es el número de viriones producidos por cada célula infectada durante su vida.

Observamos que los términos no lineales  $V(t)T(t)$  en las ecuaciones 2.5 y 2.6 nos impiden resolver el sistema explícitamente, pero como vimos en la figura 2.1, la concentración de células-T en el organismo se mantenía constante a partir de cierto momento que vamos a tomar como punto inicial  $t = 0$  del estudio. Es por ello, que de ahora en adelante, supondremos que  $T = cte = T_0$ , eliminado así los términos no lineales y considerando tan sólo la variación de carga viral,  $V(t)$ , y de células infectadas,  $T^*(t)$ , lo que simplifica el sistema considerablemente y hace que se pueda resolver fácilmente.

Entonces ahora suponemos,  $T(t) = cte = T_0$  y por tanto solo consideramos las ecuaciones 2.5 y 2.6. Así obtenemos el siguiente sistema lineal homogéneo de coeficientes constantes:

$$\begin{aligned}\frac{dT^*}{dt}(t) &= kV(t)T_0 - \delta T^*(t), \\ \frac{dV}{dt}(t) &= N\delta T^*(t) - cV(t).\end{aligned}$$

Expresando el sistema de forma matricial:

$$\begin{pmatrix} T^*(t) \\ V(t) \end{pmatrix}' = \begin{pmatrix} -\delta & kT_0 \\ N\delta & -c \end{pmatrix} \begin{pmatrix} T^*(t) \\ V(t) \end{pmatrix}$$

Podemos calcular los valores propios de la matriz del sistema obteniendo:

$$\lambda_{1,2} = \frac{-(\delta + c) \pm \sqrt{(\delta + c)^2 - 4\delta(c - NkT_0)}}{2}.$$

A partir de los valores propios podemos ver cómo se comportan las soluciones del sistema en función del valor que tomen los parámetros:

1. Si  $c < NkT_0 \implies \lambda_1 > 0, \lambda_2 < 0$  lo que implica que la solución tiende a infinito cuando  $t \rightarrow +\infty$  y por tanto el virus crece indefinidamente.
2. Si  $c > NkT_0 \implies \lambda_1 < 0, \lambda_2 < 0$ , y las soluciones tienden a cero cuando  $t \rightarrow +\infty$ . En este caso el virus desaparece. Esta condición puede interpretarse como que la tasa de eliminación del virus es mayor que la de producción del mismo.
3.  $c = NkT_0 \implies \lambda_1 = -(\delta + c), \lambda_2 = 0$ , la solución está acotada y entonces tanto la carga viral como las células infectadas no serán eliminadas, pero tampoco crecerán indefinidamente como en el primer caso.

### 2.3.1. Análisis de parámetros

A continuación vamos a relacionar los distintos parámetros bajo algunas hipótesis a partir de las ecuaciones anteriores. Antes de que la terapia comience, las cargas virales se mantienen aproximadamente constantes entonces,  $\frac{dV}{dt} = 0$  y en consecuencia obtenemos la siguiente relación:

$$N\delta T_0^* = cV_0 \implies N = \frac{cV_0}{\delta T_0^*}.$$

Si  $T^*$  permanece también aproximadamente constante esto implica  $\frac{dT^*}{dt} = 0$  y obtenemos:

$$kV_0T_0 = \delta T_0^* \implies k = \frac{\delta T_0^*}{V_0T_0}.$$

Y de las ecuaciones anteriores se tiene que:

$$c = NkT_0. \tag{2.7}$$

Con esta relación de parámetros podemos simplificar mucho los resultados y obtener ecuaciones que no dependan de tantos parámetros lo que ayudará a la comprensión de los resultados posteriores.





## Capítulo 3

# Terapias simples

En este capítulo veremos dos terapias que son comunes en el tratamiento del VIH y cómo afectan a la dinámica del virus y las células-T de un organismo infectado. Estas dos terapias influyen sobre la capacidad de infección y producción del virus y son las siguientes:

- **Inhibidores de la transcriptasa inversa del virus:** si la transcriptasa inversa (RT, por sus iniciales en inglés) es inhibida, entonces el virus puede entrar en una célula pero no infectarla. Es decir, este tipo de fármacos anulan la capacidad de infección del virus.
- **Inhibidores de la proteasa del virus:** el efecto de bloquear la proteasa del virus es que al replicarse, las partículas producidas no serán infecciosas y por tanto no tendrán capacidad de infección, aunque las partículas que ya lo eran lo sigan siendo. Por tanto se anula la producción de nuevos viriones infecciosos.

Aunque nosotros estudiemos ambas terapias por separado, de modo que podamos ver el efecto que ambas producen individualmente, muchas de las terapias antirretrovirales combinan ambos inhibidores para aumentar su efectividad como veremos en el siguiente capítulo.

Otra enzima viral, a parte de la transcriptasa y la proteasa, que es objeto de investigación para las compañías farmacéuticas es la integrasa. Muchas de ellas intentan desarrollar inhibidores de esta enzima, pues su función es integrar el ADN viral producido después de la transcripción en la célula humana. Por tanto al inhibir la integrasa se bloquearía también el proceso de infección como ocurre en la inhibición de la transcriptasa inversa.

### 3.1. Inhibidores RT

Los inhibidores RT afectan a la capacidad de infección del virus, de modo que en este caso introduciremos el término  $(1 - \eta_{RT})$ , donde  $\eta_{RT}$  es la efectividad del inhibidor ( $\eta_{RT} \in [0, 1]$ ). Sabemos que el inhibidor afecta al proceso de infección de células objetivo, por tanto el término de efectividad del fármaco afectará tanto a la dinámica de estas células (a mayor efectividad menor cantidad de células son infectadas), como a la dinámica de las células infectadas, (a mayor efectividad del medicamento el aumento de estas células será

menor). Este modelo puede expresarse como el siguiente sistema:

$$\frac{dT}{dt}(t) = s + pT(t) \left(1 - \frac{T(t)}{T_{max}}\right) - d_T T(t) - (1 - \eta_{RT})kV(t)T(t), \quad (3.1)$$

$$\frac{dT^*}{dt}(t) = (1 - \eta_{RT})kV(t)T(t) - \delta T^*(t), \quad (3.2)$$

$$\frac{dV}{dt}(t) = N\delta T^*(t) - cV(t). \quad (3.3)$$

A la hora de resolver el sistema, consideraremos dos casos significativos: cuando la inhibición es perfecta, i.e.  $\eta_{RT} = 1$ , y cuando no lo es,  $\eta_{RT} \neq 1$ .

### 3.1.1. Inhibición perfecta

En esta subsección consideraremos el caso en que la inhibición del fármaco es perfecta y por tanto planteamos el sistema para  $\eta_{RT} = 1$ :

$$\frac{dT}{dt}(t) = s + pT(t) \left(1 - \frac{T(t)}{T_{max}}\right) - d_T T(t), \quad (3.4)$$

$$\frac{dT^*}{dt}(t) = -\delta T^*(t), \quad (3.5)$$

$$\frac{dV}{dt}(t) = N\delta T^*(t) - cV(t). \quad (3.6)$$

Resolvemos la segunda ecuación (lineal, homogénea de primer orden) y nos queda:

$$T^*(t) = T_0^* e^{-\delta t}.$$

De ahí podemos sustituir el valor de  $T^*(t)$  y resolver la tercera ecuación y así obtener  $V(t)$  como suma de la solución de la ecuación homogénea y una solución particular también del tipo exponencial:

$$\frac{dV}{dt}(t) = N\delta T^*(t) - cV(t) = N\delta T_0^* e^{-\delta t} - cV(t) \implies V(t) = N\delta T_0^* \frac{e^{-\delta t}}{(c-\delta)} + \bar{C}e^{-ct}.$$

Aplicando la condición inicial  $V(0) = V_0$  obtenemos que:

$$V(t) = N\delta T_0^* \frac{e^{-\delta t}}{(c-\delta)} + \left(V_0 - \frac{N\delta T_0^*}{(c-\delta)}\right) e^{-ct}.$$

Como  $T(t)$  lo habíamos resuelto para  $\eta_{RT} = 1$  anteriormente ya tenemos la solución completa de nuestro sistema:

$$\begin{aligned} T(t) &= T_{part} + \frac{(T_{max}(p - d_T) - 2pT_{part})(T_0 - T_{part})}{p(T_0 - T_{part}) + [T_{max}(p - d_T) - 2pT_{part} - p(T_0 - T_{part})]e^{-\left(p - d_T - \frac{2pT_{part}}{T_{max}}\right)t}}, \\ T^*(t) &= T_0^* e^{-\delta t}, \\ V(t) &= \frac{N\delta T_0^*}{(c-\delta)} e^{-\delta t} + \left(V_0 - \frac{N\delta T_0^*}{(c-\delta)}\right) e^{-ct}. \end{aligned}$$

### Resultados numéricos

En este caso hemos resuelto el sistema numéricamente utilizando el método ode15s implementado en el software MATLAB, y hemos comparado la solución numérica con la solución analítica obtenida en el apartado anterior. Notemos que, por un lado, el análisis de la ecuación que modeliza la dinámica de células-T fue realizado previamente y por otro, al ser la condición inicial  $T_0^* = 0$  será  $T^*(t) = 0$ , y por tanto tampoco realizaremos un análisis de ese caso. Por tanto, veamos cómo varía la carga viral de un individuo infectado en 4 días con una inhibición de la transcriptasa inversa del 100 %:

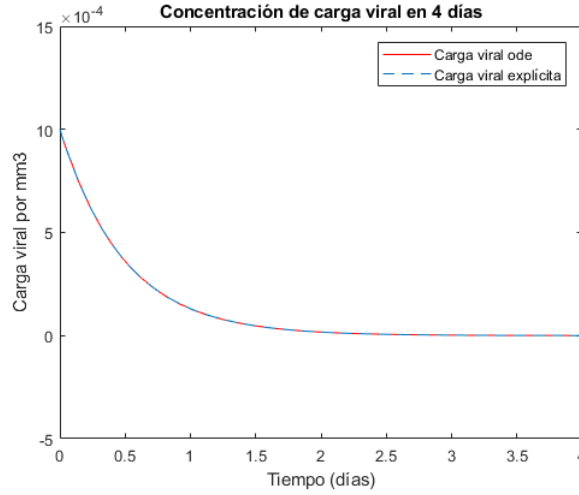


Figura 3.1: Dinámica carga viral para  $\eta_{RT} = 1$

Como se observa la imagen anterior ambas gráficas coinciden, lo que además hemos constatado numéricamente calculando el error entre ambas, que es del orden de  $10^{-6}$ .

Por otro lado, destacar que bajo una inhibición perfecta el virus decae exponencialmente muy rápido convergiendo hacia cero cuando  $t \rightarrow +\infty$  y por tanto podemos afirmar que en este caso, si  $\eta_{RT} = 1$ , el virus es eliminado del organismo.

Para resolver el sistema numéricamente tuvimos algunos problemas: en primer lugar intentamos utilizar los métodos ode45 y ode23 de MATLAB, pero el tiempo que tardaba en resolverlo se excedía en algunos casos 30 minutos. Finalmente, probamos con el método ode15s que es el que hemos utilizado para resolver numéricamente el sistema anterior y con el que obtuvimos un resultado satisfactorio dado que está indicado para problemas stiff o rígidos como el que nos ocupa, debido a la presencia de los términos exponenciales con constantes  $c$  y  $\delta$  de órdenes muy distintos. Cuando la magnitud de la derivada va aumentando, la solución no lo hace, entonces, a la hora de resolver numéricamente el sistema, para que las aproximaciones sean más precisas los métodos utilizan un paso muy pequeño y en consecuencia su tiempo de ejecución aumenta considerablemente.

Por último, recogemos en la siguiente tabla los parámetros que hemos tomado para obtener la figura 3.1, aunque algunos de ellos ya los habíamos mencionado en el cuadro 2.1. Notemos que todos ellos han sido obtenidos de [6]:

	Valor	Unidades
$V(t)$	-	viriones por $mm^3$
$V_0$	$10^{-3}$	viriones por $mm^3$
$N$	100	viriones producidos por cada célula infectada
$\delta$	0.24	días $^{-1}$
$c$	2.04	días $^{-1}$
$k$	$2.4 \cdot 10^{-5}$	células por $mm^3$ y por día

Cuadro 3.1: Parámetros y sus unidades.

### 3.1.2. Inhibición imperfecta

Ahora supondremos que  $\eta_{RT} \neq 1$ , es decir, el caso en que el fármaco no tenga una efectividad del 100 %. En este caso tomaremos como hipótesis que  $T(t) = cte = T_0$  y por tanto consideramos el siguiente sistema (lineal homogéneo de orden 2 y coeficientes constantes):

$$\begin{aligned}\frac{dT^*}{dt}(t) &= (1 - \eta_{RT})kV(t)T_0 - \delta T^*(t), \\ \frac{dV}{dt}(t) &= N\delta T^*(t) - cV(t).\end{aligned}$$

Igual que antes, la efectividad del medicamento afecta negativamente a la variación de células infectadas, de modo que si aumenta la inhibición, la cantidad de células infectadas será menor.

Podemos expresar el sistema matricialmente como:

$$\begin{pmatrix} T^*(t) \\ V(t) \end{pmatrix}' = \begin{pmatrix} -\delta & (1 - \eta_{RT})kT_0 \\ N\delta & -c \end{pmatrix} \begin{pmatrix} T^*(t) \\ V(t) \end{pmatrix}$$

Calculamos su polinomio característico, sus valores y vectores propios para obtener la solución del sistema (usando 2.7):

$$p(\lambda) = \lambda^2 + (c + \delta)\lambda + c\delta - NkT_0\delta + NkT_0\delta\eta_{RT} = \lambda^2 + (c + \delta)\lambda + c\delta\eta_{RT}.$$

Y por tanto obtenemos los valores propios  $\lambda_{1,2} = \frac{-(\delta+c) \pm \sqrt{(\delta+c)^2 - 4c\delta\eta_{RT}}}{2}$ . Ahora calculamos los vectores propios asociados a cada valor propio obteniendo:

$$\vec{v}_1 = \left( \frac{c + \lambda_1}{N\delta}, 1 \right), \vec{v}_2 = \left( \frac{c + \lambda_2}{N\delta}, 1 \right).$$

Entonces podemos obtener la solución del sistema:

$$\begin{pmatrix} T^*(t) \\ V(t) \end{pmatrix} = \overline{C}_1 e^{\lambda_1 t} \begin{pmatrix} \frac{c+\lambda_1}{N\delta} \\ 1 \end{pmatrix} + \overline{C}_2 e^{\lambda_2 t} \begin{pmatrix} \frac{c+\lambda_2}{N\delta} \\ 1 \end{pmatrix}.$$

donde  $\overline{C}_1, \overline{C}_2 \in \mathbb{R}$ . Ahora aplicando las condiciones iniciales obtenemos:

$$\begin{pmatrix} T^*(t) \\ V(t) \end{pmatrix} = \left( V_0 - \frac{N\delta T_0^* - (c + \lambda_1)V_0}{\lambda_2 - \lambda_1} \right) e^{\lambda_1 t} \begin{pmatrix} \frac{c+\lambda_1}{N\delta} \\ 1 \end{pmatrix} + \left( \frac{N\delta T_0^* - (c + \lambda_1)V_0}{\lambda_2 - \lambda_1} \right) e^{\lambda_2 t} \begin{pmatrix} \frac{c+\lambda_2}{N\delta} \\ 1 \end{pmatrix}.$$

Dado que  $0 < \eta_{RT} \leq 1$ , los valores propios son reales, negativos y distintos, por tanto, cuando  $t \rightarrow +\infty$  tanto las células infectadas,  $T^*$ , como la carga viral  $V$  tienden a cero, lo que implica que el virus es eliminado del organismo. Sin embargo, nos estamos basando en que las células T se mantienen constantes,  $T = T_0$ , hecho que no ocurre en la realidad, puesto que a medida que el virus decae, la concentración de linfocitos CD4 aumentará (como ya se ha visto en ensayos clínicos) y por tanto estos resultados tienen un sentido biológico muy limitado.

### Resultados numéricos

A continuación representaremos gráficamente, tomando el eje vertical en escala logarítmica, la solución numérica del sistema del apartado anterior obtenida con el método ode15s en el software matemático MATLAB para tres eficacias distintas del inhibidor:

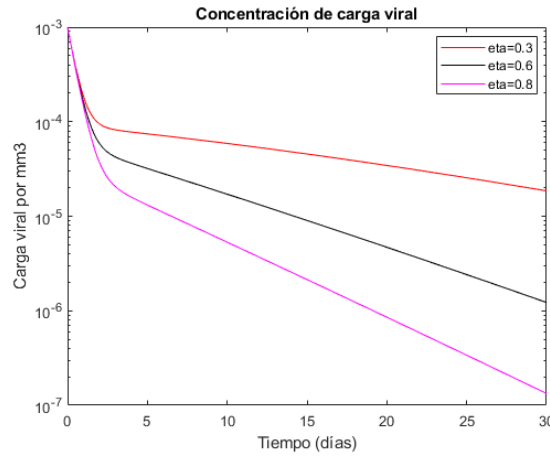


Figura 3.2: Dinámica de la carga viral para  $\eta_{RT} = 0.3, 0.6, 0.8$

En este caso, para una eficacia imperfecta del inhibidor, al contrario que en el caso anterior, cuando la inhibición era total, se observa que la concentración viral no decrece tan rápido. Asimismo se puede ver que cuanto mayor es la efectividad más rápida es la eliminación viral y que a medida que esta disminuye, la caída se ralentiza.

De nuevo, se nos presentaron los mismos problemas a la hora de resolverlo numéricamente y seguimos el mismo procedimiento que antes. Notar que hemos utilizado los mismos valores para los parámetros en todos los resultados numéricos.

### 3.2. Inhibidores de proteasa

Los inhibidores de proteasa provocan que las células infectadas produzcan viriones no infecciosos, es decir, sin capacidad de infectar a otras células, aunque los viriones previos

a la administración del fármaco sigan siendo infecciosos. Por tanto, debemos separar la concentración de carga viral en dos grupos, aquellos viriones que sean infecciosos, puesto que son previos al efecto del medicamento, a los que llamaremos  $V_I(t)$ , y aquellos que han sufrido el efecto del inhibidor y por tanto han perdido la capacidad de infectar a otras células; a esta concentración de viriones no infecciosos la denotaremos por,  $V_{NI}(t)$ . Igual que antes, la inhibición no siempre es perfecta, entonces llamando  $\eta_{PI} \in [0, 1]$  a la efectividad del inhibidor, podemos modelizar la dinámica viral con el siguiente sistema:

$$\frac{dT}{dt}(t) = s + pT(t) \left(1 - \frac{T(t)}{T_{max}}\right) - d_T T(t) - kV_I(t)T(t), \quad (3.7)$$

$$\frac{dT^*}{dt}(t) = kV_I(t)T(t) - \delta T^*(t), \quad (3.8)$$

$$\frac{dV_I}{dt}(t) = (1 - \eta_{PI})N\delta T^*(t) - cV_I(t), \quad (3.9)$$

$$\frac{dV_{NI}}{dt}(t) = \eta_{PI}N\delta T^*(t) - cV_{NI}(t). \quad (3.10)$$

donde:

- $V_I(t)$  son los viriones infecciosos por  $mm^3$  de sangre, es decir aquellos que no han sufrido efecto por el inhibidor, y por tanto siguen teniendo la capacidad de infectar.
- $V_{NI}(t)$  son los viriones no infecciosos por  $mm^3$  de sangre, es decir aquellos que han sido inhibidos por el fármaco y por tanto no pueden infectar nuevas células.

Notemos que se tiene que  $V(t) = V_{NI}(t) + V_I$ ,  $V_{NI}(0) = 0$  y  $V_I(0) = V_0$ . Y además si sumamos las ecuaciones 3.9 - 3.10 obtenemos el sistema inicial ([8]).

A continuación veamos el significado de las dos nuevas ecuaciones que hemos introducido en términos matemáticos y biológicos:

- Con respecto a la variación de viriones con capacidad de infectar,  $V_I(t)$ , el primer término positivo  $(1 - \eta_{PI})N\delta T^*(t)$  hace referencia al aumento de las partículas víricas en función de la producción de nuevos viriones a partir de las células infectadas. El coeficiente  $(1 - \eta_{PI})$  va ligado a la efectividad del inhibidor, a mayor efectividad menor cantidad de viriones infecciosos. Y por último, el otro factor de la ecuación tiene que ver con la eliminación por parte del organismo de la carga viral,  $-cV_I(t)$ .
- En el caso de los viriones no infecciosos,  $V_{NI}(t)$ , el comportamiento es inverso al anterior, cuanto mayor sea la efectividad del medicamento, mayor será el aumento de la carga viral no infecciosa y de ahí viene el término  $\eta_{PI}N\delta T^*(t)$ . Y también, paralelamente al caso anterior debemos introducir un término negativo que represente la muerte o eliminación de los viriones por parte del organismo,  $-cV_{NI}(t)$ .

### 3.2.1. Inhibición perfecta

En este caso suponemos que  $\eta_{PI} = 1$ , es decir, el fármaco bloquea al 100 % la enzima, con lo que el sistema nos queda:

$$\frac{dT}{dt}(t) = s + pT(t) \left(1 - \frac{T(t)}{T_{max}}\right) - d_T T(t) - kV_I(t)T(t), \quad (3.11)$$

$$\frac{dT^*}{dt}(t) = kV_I(t)T(t) - \delta T^*(t), \quad (3.12)$$

$$\frac{dV_I}{dt}(t) = -cV_I(t), \quad (3.13)$$

$$\frac{dV_{NI}}{dt}(t) = N\delta T^*(t) - cV_{NI}(t). \quad (3.14)$$

De nuevo, suponiendo  $T(t) = cte = T_0$  el subsistema 3.12 - 3.14 se puede resolver fácilmente:

$$\frac{dT^*}{dt}(t) = kV_I(t)T_0 - \delta T^*(t), \quad (3.15)$$

$$\frac{dV_I}{dt}(t) = -cV_I(t), \quad (3.16)$$

$$\frac{dV_{NI}}{dt}(t) = N\delta T^*(t) - cV_{NI}(t). \quad (3.17)$$

Resolvemos la segunda ecuación (lineal, homogénea de primer orden) y nos queda:

$$V_I(t) = V_0 e^{-ct}.$$

Entonces sustituyendo en la primera ecuación obtenemos una ecuación lineal de primer orden no homogénea que podemos resolver. Notemos que en este caso tomaremos  $T^*(0) = \frac{kV_0 T_0}{\delta}$  en lugar de  $T^*(0) = 0$ , dado que  $kV_0 T_0$  es la proporción de nuevas células infectadas a partir de la carga viral y las células T iniciales, y  $\frac{1}{\delta}$  es la vida media de las mismas, es decir el tiempo medio que se espera que van a vivir las células infectadas ([7]). Esto nos permite ver cómo varían las células infectadas a lo largo del tiempo en función de la efectividad de las terapias en lugar de tomar la condición inicial igual a cero.

$$\frac{dT^*}{dt} = kT_0 V_0 e^{-ct} - \delta T^* \implies T^*(t) = \frac{kV_0 T_0}{\delta - c} e^{-ct} + \left(T_0^* - \frac{kV_0 T_0}{\delta - c}\right) e^{-\delta t} = kV_0 T_0 \left(\frac{ce^{-\delta t} - \delta e^{-ct}}{\delta(c - \delta)}\right).$$

Ahora sustituyendo en la tercera ecuación se tiene una ecuación lineal de primer orden no homogénea que resolviendo obtenemos:

$$\frac{dV_{NI}}{dt} = kV_0 T_0 \left(\frac{ce^{-\delta t} - \delta e^{-ct}}{c - \delta}\right) - cV_{NI}(t) \implies V_{NI}(t) = \frac{V_0 N k T_0}{c - \delta} \left(\frac{ce^{-\delta t}}{c - \delta} - \delta t e^{-ct}\right) + \bar{C} e^{-ct}.$$

Y aplicando la condición inicial  $V_{NI}(0) = 0$  y (2.7), obtenemos que  $\bar{C} = \frac{-c^2 V_0}{(c - \delta)^2}$ . Y con esto la solución del sistema nos queda:

$$\begin{aligned} T^*(t) &= kV_0 T_0 \left(\frac{ce^{-\delta t} - \delta e^{-ct}}{\delta(c - \delta)}\right), \\ V_I(t) &= V_0 e^{-ct}, \\ V_{NI}(t) &= \frac{cV_0}{c - \delta} \left[\frac{c}{c - \delta} \left(e^{-\delta t} - e^{-ct}\right) - \delta t e^{-ct}\right]. \end{aligned}$$



### Resultados numéricos

En esta sección vamos a representar gráficamente la solución numérica que hemos obtenido resolviendo el sistema usando el método ode15s en MATLAB. Tan solo consideraremos la variación de carga viral total  $V(t) = V_I(t) + V_{NI}(t)$  y la variación de las células infectadas  $T^*(t)$  como se observa en la siguiente figura (ejes verticales en escala logarítmica):

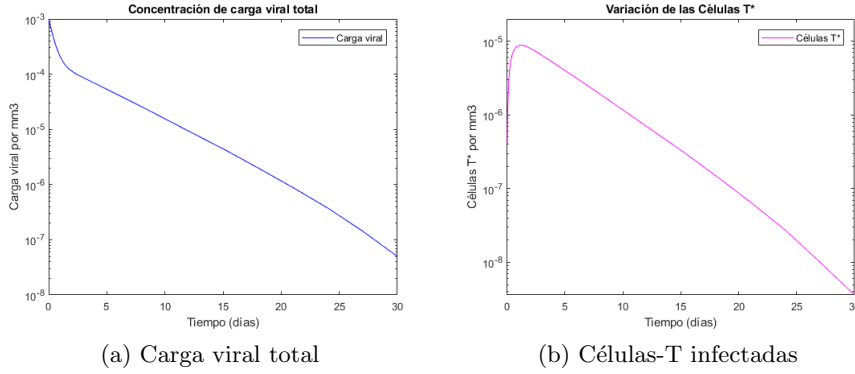


Figura 3.3: Solución numérica

Como en todos los apartados en los anteriores hemos utilizado los parámetros mencionados en las secciones previas y hemos comparado la solución obtenida numéricamente con la que se obtiene de resolver directamente el sistema de ecuaciones diferenciales, concluyendo que el resultado entre ambos métodos es el mismo.

Por otro lado, analizando en primer lugar la variación de carga viral, se observa que hay una caída muy rápida los primeros días y después continua decreciendo exponencialmente, convergiendo a cero cuando  $t \rightarrow +\infty$ . En cuanto a las células infectadas, se observa que crecen muy rápidamente al principio pero después, como con los viriones, se produce una caída exponencial, convergiendo a cero. Todo esto nos lleva a concluir que tanto la carga viral como las células infectadas, son eliminadas del organismo bajo una inhibición perfecta de la proteasa  $\eta_{PI} = 1$ . Asimismo, nos parece importante notar que los parámetros  $c$  y  $\delta$  utilizados fueron estimados utilizando regresión no lineal a partir de los datos experimentales ([7]) de varios pacientes infectados.

#### 3.2.2. Inhibición imperfecta

Como en la práctica los inhibidores de proteasa no tienen siempre una efectividad del 100 % estudiaremos ese caso, considerando el sistema inicial (3.7- 3.10) que depende de la efectividad del inhibidor  $\eta_{PI} \in [0, 1]$ ,

Ahora, para  $\eta_{PI} \neq 1$  supongamos que  $T(t) = cte = T_0$  y por tanto consideramos el siguiente sistema:

$$\frac{dT^*}{dt}(t) = kV_I(t)T_0 - \delta T^*(t), \quad (3.18)$$

$$\frac{dV_I}{dt}(t) = (1 - \eta_{PI})N\delta T^*(t) - cV_I(t), \quad (3.19)$$

$$\frac{dV_{NI}}{dt}(t) = \eta_{PI}N\delta T^*(t) - cV_{NI}(t). \quad (3.20)$$

Resolvemos primero el subsistema lineal de coeficientes constantes formado por las ecuaciones 3.18 - 3.19:

$$\begin{pmatrix} T^*(t) \\ V_I(t) \end{pmatrix}' = \begin{pmatrix} -\delta & kT_0 \\ (1 - \eta_{PI})N\delta & -c \end{pmatrix} \begin{pmatrix} T^*(t) \\ V_I(t) \end{pmatrix}.$$

Calculamos el polinomio característico de la matriz del sistema, usando (2.7), para obtener la solución:

$$p(\lambda) = \lambda^2 + (c + \delta)\lambda + \delta c - N\delta kT_0 + \eta_{PI}N\delta kT_0 = \lambda^2 + (c + \delta)\lambda + c\delta\eta_{PI}.$$

Igualando a cero obtenemos los valores propios:

$$\lambda_{1,2} = \frac{-(\delta + c) \pm \sqrt{(\delta + c)^2 - 4c\delta\eta_{PI}}}{2}.$$

Ambos reales, distintos y negativos y cuyos vectores propios asociados son:

$$\vec{v}_1 = \left(1, \frac{\delta + \lambda_1}{kT_0}\right), \vec{v}_2 = \left(1, \frac{\delta + \lambda_2}{kT_0}\right).$$

Entonces ahora podemos obtener la solución del sistema:

$$\begin{pmatrix} T^*(t) \\ V_I(t) \end{pmatrix} = \overline{C}_1 e^{\lambda_1 t} \vec{v}_1 + \overline{C}_2 e^{\lambda_2 t} \vec{v}_2.$$

Aplicando las condiciones iniciales  $T^*(0) = T_0^*$  y  $V_I(0) = V_0$  obtenemos las constantes:

$$\begin{aligned} \overline{C}_1 &= \frac{kV_0T_0 - T_0^*(\delta + \lambda_2)}{\lambda_1 - \lambda_2}, \\ \overline{C}_2 &= T_0^* - \overline{C}_1. \end{aligned}$$

Entonces ahora que sabemos que  $T^*(t) = \overline{C}_1 e^{\lambda_1 t} + \overline{C}_2 e^{\lambda_2 t}$  podemos resolver la ecuación (3.20):

$$\frac{dV_{NI}}{dt}(t) = \eta_{PI}N\delta \left( \overline{C}_1 e^{\lambda_1 t} + \overline{C}_2 e^{\lambda_2 t} \right) - cV_{NI}(t) \implies V_{NI}(t) = \eta_{PI}N\delta \left( \frac{\overline{C}_1 e^{\lambda_1 t}}{\lambda_1 + c} + \frac{\overline{C}_2 e^{\lambda_2 t}}{\lambda_2 + c} \right) + \overline{C}_3 e^{-ct}.$$

Y como antes aplicando la condición inicial  $V_{NI}(0) = 0$  obtenemos  $\overline{C}_3 = -\eta_{PI}N\delta \left( \frac{\overline{C}_1}{\lambda_1 + c} + \frac{\overline{C}_2}{\lambda_2 + c} \right)$  y así hemos resuelto el sistema suponiendo  $T = T_0 = cte$ .

### Resultados numéricos

Igual que en los apartados anteriores, en esta sección hemos realizado la resolución numérica del sistema con el método ode15s en MATLAB, para así poder observar gráficamente la evolución de la carga viral para distintas eficacias del inhibidor de la proteasa,  $\eta_{PI} \in [0, 1]$ . Notemos que en las siguientes representaciones gráficas el eje vertical está en escala logarítmica. Hemos obtenido los siguientes resultados gráficos:

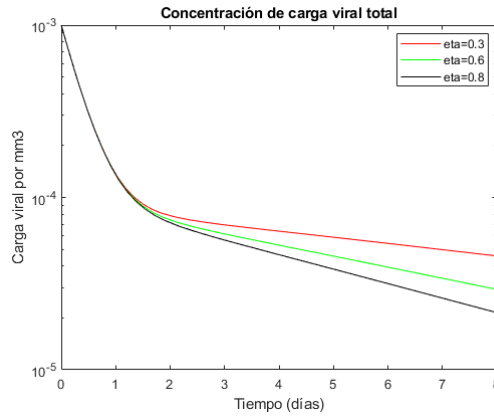


Figura 3.4: Dinámica carga viral para  $\eta_{PI} \neq 1$

Observamos que para las tres eficacias,  $\eta_{PI} = 0.8, 0.6, 0.3$ , la diferencia entre las variaciones de carga viral es inapreciable en los primeros dos días, y después cuanto mayor es la efectividad del fármaco, la eliminación de viriones es mucho más rápida. A continuación representaremos la dinámica de los viriones en el organismo infectado cuando la eficacia del inhibidor de proteasa es de un 50 %, es decir  $\eta_{PI} = 0.5$ , comparándolo con una inhibición perfecta para observar las diferencias entre ambas:

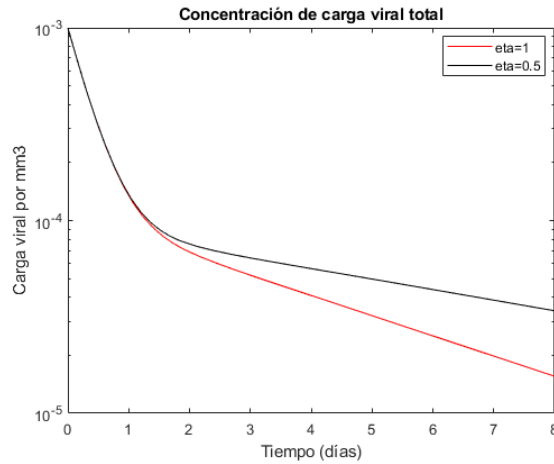


Figura 3.5: Comparación de cargas virales.

Se puede observar que en ambas situaciones, la carga viral decrece rápidamente al principio para después estabilizarse e ir decreciendo lentamente. La diferencia entre ambas eficacias es que, para una inhibición perfecta, la concentración de virus decrece más rápido que para la inhibición imperfecta. Asimismo, la concentración de viriones se mantiene muy por debajo en todo momento en el caso en que  $\eta_{PI} = 1$ .

Y por último en esta sección analizaremos cómo varía la carga viral para distintos valores del parámetro  $c$ , que como ya vimos es la tasa de eliminación del virus por parte del organismo. Hemos tomado tres valores distintos,  $c = 2, 3, 5$ :

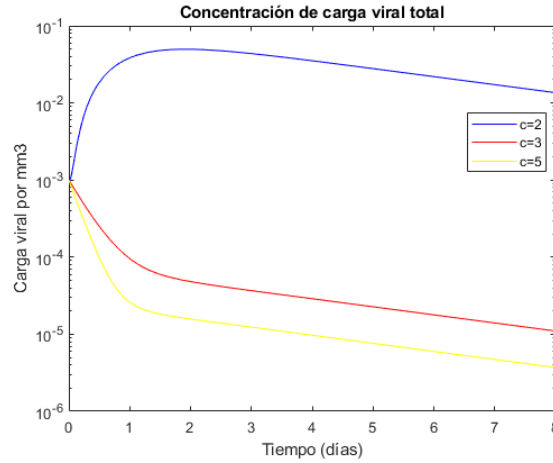


Figura 3.6: Dinámica de la carga viral para distintos valores del parámetro  $c$ .

Observamos que:

- En el caso en que  $c = 2$  se ve que la carga viral crece durante los dos primeros días para después ir decreciendo poco a poco.
- Sin embargo, cuando  $c = 3$  y  $c = 5$  no se ve ese crecimiento de carga viral en los primeros días, sino que la carga viral decrece rápidamente convergiendo hacia cero, y por tanto eliminándose. Cabe destacar, que la concentración vírica es menor cuanto mayor sea el valor del parámetro  $c$

En resumen, a partir de cierto valor de  $c$  la carga viral se elimina más rápidamente y no se observa un crecimiento durante los primeros días. Lo estudiaremos más adelante en la sección de estabilidad.

### Efectos de la recuperación de células-T en la dinámica del virus

En muchas de las secciones anteriores hemos supuesto que las células-T se mantenían constantes, hecho que era constatable tanto gráficamente como experimentalmente. En esos casos tomábamos  $T = T_0$  lo que nos permitía resolver fácilmente el sistema.

Por otro lado, se ha observado experimentalmente que después de la terapia antirretroviral, hay un crecimiento de células-T en el organismo, y este aumento puede decirse que es aproximadamente lineal como se observa en la siguiente figura:

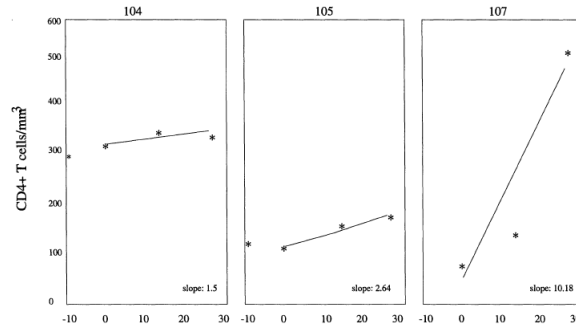


Figura 3.7: Variación lineal de células-T para 3 pacientes distintos [4]

Matemáticamente puede apreciarse cómo la variación de células-T es una función lineal, es decir,  $T(t) = T(0) + \alpha t$ , y según el desarrollo de Taylor de primer orden, tomaremos  $\alpha = T'(0)$ .

Entonces sustituyendo en el sistema de ecuaciones  $T(t)$  por  $T_0 + \alpha t$  obtenemos las tres siguientes ecuaciones:

$$\frac{dT^*}{dt}(t) = kV_I(t)(\alpha t + T_0) - \delta T^*(t), \quad (3.21)$$

$$\frac{dV_I}{dt}(t) = (1 - \eta_{PI})N\delta T^*(t) - cV_I(t), \quad (3.22)$$

$$\frac{dV_{NI}}{dt}(t) = \eta_{PI}N\delta T^*(t) - cV_{NI}(t). \quad (3.23)$$

De las ecuaciones 3.21 y 3.22 obtenemos una ecuación de segundo orden homogénea puesto que despejando se tiene que  $T^*(t) = \frac{V_I'(t) + cV_I(t)}{(1 - \eta_{PI})N\delta}$  y sustituyendo tenemos que:

$$\begin{aligned} V_I''(t) &= (1 - \eta_{PI})N\delta (T^*(t))' - cV_I'(t), \\ &= (1 - \eta_{PI})N\delta [kV_I(t)(T_0 + \alpha t) - \delta T^*(t)] - cV_I'(t), \\ &= -(\delta + c)V_I'(t) - [c\delta - (1 - \eta_{PI})N\delta k(T_0 + \alpha t)]V_I(t). \end{aligned}$$

Entonces reagrupando todo a un lado obtenemos:

$$\frac{d^2V_I}{dt^2}(t) + (c + \delta)\frac{dV_I}{dt}(t) + (\delta c - (1 - \eta_{PI})N\delta k(\alpha t + T_0))V_I(t) = 0. \quad (3.24)$$

Ahora realizando el cambio  $V_I(t) = e^{\frac{-(c+\delta)t}{2}}Y(t)$  y sustituyendo en la ecuación anterior, nos podemos deshacer de la derivada primera:

$$\begin{aligned} V_I'(t) &= Y'(t)e^{\frac{-(c+\delta)t}{2}} + Y(t)\left(\frac{-(c+\delta)}{2}\right)e^{\frac{-(c+\delta)t}{2}}, \\ V_I''(t) &= Y''(t)e^{\frac{-(c+\delta)t}{2}} - Y'(t)(c + \delta)e^{\frac{-(c+\delta)t}{2}} + Y(t)\frac{(c + \delta)^2}{4}e^{\frac{-(c+\delta)t}{2}}. \end{aligned}$$

Sustituyendo y agrupando términos tenemos que:

$$Y''(t) + \zeta(t)Y(t) = 0, \quad (3.25)$$

donde  $\zeta(t) = \frac{-(c+\delta)^2}{4} + \delta c - (1 - \eta_{PI})N\delta k(\alpha t + T_0)$ .

Se observa  $\zeta(t)$  es de la forma  $a + bt$  con  $a$  y  $b$  constantes. Entonces haciendo el cambio de variable  $z = \frac{-(a+bt)}{b^{2/3}} = -\left(b^{1/3}t + \frac{a}{b^{2/3}}\right)$  y llamando  $\bar{Y}(z) = Y(t)$ , aplicando la regla de la cadena:

$$\begin{aligned} \frac{dY}{dt} &= \frac{d\bar{Y}}{dz} \frac{dz}{dt} = \frac{d\bar{Y}}{dz}(-b^{1/3}), \\ \frac{d^2Y}{dt^2} &= (-b^{1/3})\frac{d}{dt}\left(\frac{d\bar{Y}}{dz}\right) = (-b^{1/3})\frac{d^2\bar{Y}}{dz^2} \frac{dz}{dt} = b^{2/3}\frac{d^2\bar{Y}}{dz^2}. \end{aligned}$$

Entonces sustituyendo tenemos que:

$$b^{2/3}\overline{Y}''(z) - b^{2/3}z\overline{Y}(z) = 0 \implies \overline{Y}''(z) - z\overline{Y}(z) = 0, \quad (3.26)$$

esta es la **ecuación de Airy** cuyas soluciones analíticas son conocidas y se pueden obtener fácilmente por el método de series de potencias (ver Apéndice 2). Por tanto, podemos expresar la solución de la ecuación como:

$$\overline{Y}(z) = C_1 A_i(z) + C_2 B_i(z), \quad C_1, C_2 \in \mathbb{R}.$$

donde  $A_i(z)$  y  $B_i(z)$  son las funciones de Airy definidas en dicho apéndice.

Ahora aplicando las condiciones iniciales:

$$\begin{aligned} C_1 A_i(z_0) + C_2 B_i(z_0) &= \overline{Y}(z_0) = V_I(0) = 10^{-3}, \\ C_1 A_i'(z_0) + C_2 B_i'(z_0) &= \overline{Y}'(z_0) = \frac{-(2V_I'(0) + V_0(c + \delta))}{2b^{1/3}}, \end{aligned}$$

donde  $z_0 = \frac{-a}{b^{2/3}}$ .

Entonces resolviendo el sistema anterior podemos obtener el valor de las constantes  $C_1, C_2$ :

$$C_1 = \frac{\overline{Y}(z_0) - C_2 B_i(z_0)}{A_i(z_0)}, \quad C_2 = \frac{A_i(z_0)\overline{Y}'(z_0) - \overline{Y}(z_0)A_i'(z_0)}{B_i'(z_0)A_i(z_0) - B_i(z_0)A_i'(z_0)}.$$

Una vez calculadas las constantes podemos calcular numéricamente  $\overline{Y}(z)$  en MATLAB y así obtener también  $Y(t)$  a través del cambio  $z = \frac{-(a+bt)}{b^{2/3}}$ . Finalmente, deshaciendo todos los cambios tendríamos  $V_I(t)$ .

Podemos entonces resolver numéricamente el sistema como en casos anteriores con el método ode15s de MATLAB y así compararlo con la carga viral infecciosa obtenida resolviendo la ecuación de Airy en MATLAB. Hemos obtenido los siguientes resultados:

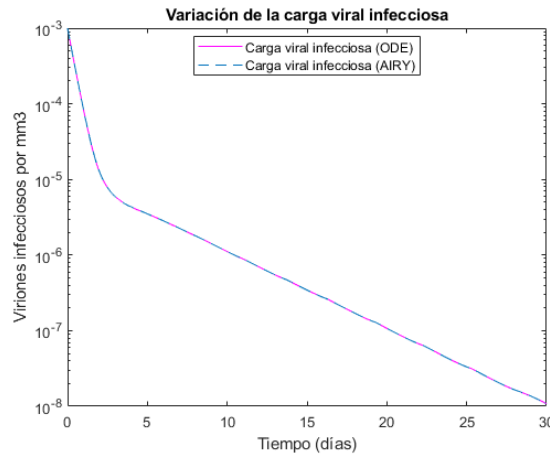


Figura 3.8: Variación de la carga viral infecciosa en 30 días

Como se observa en la gráfica anterior (con el eje vertical representado en escala logarítmica), tanto la variación carga viral infecciosa obtenida resolviendo la ecuación de Airy como la resultante de obtenerla numéricamente coinciden y ambas sufren una caída muy rápida durante los dos primeros días que luego se va ralentizando para seguir decreciendo y converger a cero cuando  $t \rightarrow +\infty$  y por tanto la carga viral será eliminada del organismo.

Además de la comparativa gráfica entre ambos resultados, realizamos un análisis numérico comparando el error absoluto entre ambas variables obteniendo un valor del orden de  $10^{-6}$ .

### Estabilidad y puntos críticos

En esta subsección calcularemos los puntos críticos del sistema 3.7 - 3.10 y estudiaremos la estabilidad de los mismos en función del valor de los parámetros.

Para calcular los puntos críticos, asociados a las soluciones constantes (o estados estables) del sistema, resolvemos el siguiente sistema (suponiendo  $\eta_{PI} \neq 0$ ):

$$\begin{aligned} 0 &= s + pT - \frac{pT^2}{T_{max}} - d_T T - kV_I T, \\ 0 &= kV_I T - \delta T^*, \\ 0 &= (1 - \eta_{PI})N\delta T^* - cV_I, \\ 0 &= \eta_{PI}N\delta T^* - cV_{NI}. \end{aligned}$$

Distinguimos dos casos:

- $V_I = 0, T^* = 0, V_{NI} = 0$  y  $T_{ss1} = \frac{T_{max}}{2p} \left( p - d_T + \sqrt{(p - d_T)^2 + \frac{4sp}{T_{max}}} \right)$  que es el estado estable en que el individuo no está infectado o cuando  $\eta_{PI} = 1$ :

$$P_{NI} = (T_{ss1}, 0, 0, 0)^t.$$

- $V_I, T^*, V_{NI} \neq 0$  entonces obtenemos el estado estable en que el individuo está infectado y  $\eta_{PI} \neq 1$ :

$$P_I = (T_{ss2}, \bar{T}^*, \bar{V}_I, \bar{V}_{NI})^t,$$

donde:

$$\begin{aligned} T_{ss2} &= \frac{c}{(1 - \eta_{PI})Nk}, \quad \bar{T}^* = \frac{c\bar{V}_I}{(1 - \eta_{PI})N\delta}, \\ \bar{V}_I &= \frac{s}{kT_{ss2}} + \frac{p \left( 1 - \frac{T_{ss2}}{T_{max}} \right) - d_T}{k}, \quad \bar{V}_{NI} = \frac{\eta_{PI}\bar{V}_I}{(1 - \eta_{PI})}. \end{aligned}$$

A continuación estudiaremos la estabilidad de los puntos críticos por separado.

### ESTABILIDAD DE $P_{NI}$

En primer lugar calculamos la matriz jacobiana del sistema evaluada en el punto crítico:

$$J_{NI} = \begin{pmatrix} p \left( 1 - \frac{2T_{ss1}}{T_{max}} \right) - d_T & 0 & -kT_{ss1} & 0 \\ 0 & -\delta & kT_{ss1} & 0 \\ 0 & \delta N(1 - \eta_{PI}) & -c & 0 \\ 0 & \delta N\eta_{PI} & 0 & -c \end{pmatrix}$$

Ahora calculamos el polinomio característico de la matriz:

$$h(\lambda) = (-c - \lambda) \left( p \left( 1 - \frac{2T_{ss1}}{T_{max}} \right) - d_T - \lambda \right) (\lambda^2 + (\delta + c)\lambda - kT_{ss1}\delta N(1 - \eta_{PI}) + c\delta).$$

Entonces tenemos que el polinomio es producto de tres factores, el primero claramente estable, pues  $\lambda_1 = -c < 0$  es raíz con parte real negativa, el segundo también dado que  $\lambda_2 = p \left( 1 - \frac{2T_{ss1}}{T_{max}} \right) - d_T < 0$  puesto que  $T_{ss1} > \frac{(p-d_T)T_{max}}{2p}$ , y por tanto, solo habría que estudiar la estabilidad del último factor,  $h_1(\lambda) = \lambda^2 + (\delta + c)\lambda - kT_{ss1}\delta N(1 - \eta_{PI}) + c\delta$ .

Aplicando la condición necesaria y suficiente para que un polinomio de grado 2 sea estable tenemos que,  $h_1(\lambda)$  estable  $\iff$  todos los coeficientes tienen el mismo signo:

- $\delta + c > 0$ , cierto puesto que los parámetros son positivos.
- $\eta_{PI} > 1 - \frac{c}{NkT_{ss1}}$ , condición que debe cumplirse para que el polinomio sea estable.

Por tanto, todas las raíces del polinomio tienen parte real negativa, y en consecuencia el punto crítico es asintóticamente estable si y solo si:

$$\eta_{PI} > 1 - \frac{c}{NkT_{ss1}},$$

condición que puede interpretarse como que si el fármaco es lo suficientemente efectivo, el virus debería eliminarse. Además, antes de que la terapia comience, vimos que  $c = NkT_0$ , (2.7), por tanto la condición puede verse como:

$$\eta_{PI} > 1 - \frac{T_0}{T_{ss1}}.$$

Dado que  $T_{ss1} = 1000/mm^3$ , entonces si:

- $T_0 = 100$  antes de que comience la terapia, debe ser  $\eta_{PI} > 0.9$  para que sea efectiva.
- $T_0 = 700$  antes de que comience la terapia, debe ser  $\eta_{PI} > 0.3$  para que sea efectiva

Por tanto, esto refleja que los pacientes infectados deben comenzar la terapia antirretroviral cuanto antes para que esta sea efectiva.

A partir de las raíces del polinomio,  $\lambda_{1,2} = \frac{-(\delta+c) \pm \sqrt{(\delta+c)^2 + 4(kT_{ss1}\delta N(1-\eta_{PI}) + c\delta)}}{2}$ , podemos ver que si  $\eta_{PI} < 1 - \frac{c}{NkT_{ss1}}$  existe una raíz con parte real positiva y por tanto el punto crítico será inestable en este caso. Por otro lado, de manera análoga, si  $\eta_{PI} = 1 - \frac{c}{NkT_{ss1}}$ , existe una raíz con parte real nula, y en este caso el punto crítico será estable.

La condición de que  $P_{NI}$  sea inestable implica que las soluciones se alejan del punto cuando  $t \rightarrow +\infty$  y entonces la terapia no será efectiva ni el virus se eliminará del organismo.

## ESTABILIDAD DE $P_I$

Notemos que este punto existe si  $\overline{T}^*, \overline{V}_I, \overline{V}_{NI} > 0$ . En particular como se debe dar  $\overline{V}_I > 0$ , se tiene:

$$\overline{V}_I = \frac{s}{kT_{ss2}} + \frac{p - d_T - p \frac{T_{ss2}}{T_{max}}}{k} > 0.$$



En caso en que  $\overline{V_I} = 0$  se tendría  $T_{ss2} = T_{ss1}$ . Por tanto, si  $\overline{V_I} > 0$  despejando  $T_{ss2}$ , se cumple que  $T_{ss2} < \frac{T_{max}}{2p} \left( p - d_T + \sqrt{(p - d_T)^2 + \frac{4sp}{T_{max}}} \right) = T_{ss1}$ , algo lógico en el sentido biológico puesto que en el estado estable de infección,  $T_{ss2}$ , la cantidad de células T en el organismo es menor que en el estado no infeccioso,  $T_{ss1}$ .

A continuación, estudiaremos la estabilidad de  $P_I$  de manera análoga al caso anterior, calculando el jacobiano del sistema evaluado en el punto crítico y estudiando para qué valores de los parámetros el polinomio característico asociado es estable.

$$J_I = \begin{pmatrix} p \left( 1 - \frac{2T_{ss2}}{T_{max}} \right) - d_T - k\overline{V_I} & 0 & -kT_{ss2} & 0 \\ k\overline{V_I} & -\delta & kT_{ss2} & 0 \\ 0 & \delta N(1 - \eta_{PI}) & -c & 0 \\ 0 & \delta N\eta_{PI} & 0 & -c \end{pmatrix}$$

Por tanto el polinomio característico tiene la forma:

$$p(\lambda) = (-c - \lambda)h_2(\lambda).$$

Es producto de dos factores, uno de ellos estable, pues su raíz tiene parte real negativa  $\lambda_1 = -c < 0$ . Es por ello que bastará estudiar la estabilidad de  $h_2(\lambda) = \lambda^3 + A\lambda^2 + B\lambda + C$ . Operando tenemos que:

- $A = \delta + c + \frac{2pT_{ss2}}{T_{max}} - (p - d_T) + k\overline{V_I}$ ,
- $B = (\delta + c) \left( \frac{2pT_{ss2}}{T_{max}} - (p - d_T) + k\overline{V_I} \right)$ ,
- $C = \delta ck\overline{V_I}$ .

En primer lugar veamos que se cumple la condición necesaria para que un polinomio de grado 3 sea estable: todos los coeficientes deben tener el mismo signo. En este caso todos positivos, esto es:

- $C = \delta ck\overline{V_I} > 0$ ,
- $B = (\delta + c)X$  y  $A = (\delta + c) + X$ . Por tanto basta ver que  $B > 0$ :

$$B > 0 \iff \frac{2pT_{ss2}}{T_{max}} + k\overline{V_I} > (p - d_T) \iff \frac{pT_{ss2}}{T_{max}} + \frac{s}{T_{ss2}} > 0.$$

Condición que se da, puesto que los dos primeros términos de la última desigualdad son positivos. A continuación calculamos la matriz de Hurwitz para aplicar el criterio de Lienard y analizar la estabilidad del polinomio (ver Apéndice 1):

$$H = \begin{pmatrix} A & 1 & 0 \\ C & B & A \\ 0 & 0 & C \end{pmatrix}$$

Por tanto, según el criterio de Lienard,  $h_2(\lambda)$  es estable si y solo si  $AB - C > 0$ . Entonces dado que  $X = \frac{2pT_{ss2}}{T_{max}} - (p - d_T) + k\overline{V_I}$  contiene al término  $k\overline{V_I}$ , se tiene que la siguiente desigualdad es cierta:

$$AB = \left( \frac{2pT_{ss2}}{T_{max}} - (p - d_T) + k\overline{V_I} \right) (\delta + c) \left[ \delta + c + \frac{2pT_{ss2}}{T_{max}} - (p - d_T) + k\overline{V_I} \right] > \delta ck\overline{V_I} = C.$$

Entonces, en caso de que  $P_I$  exista, es asintóticamente estable, es decir, todas las soluciones convergerán al punto y el virus no será eliminado.

Por último, dado que si el estado estable infectado,  $P_I$  existe, debe cumplirse  $T_{ss2} < T_{ss1}$  y por tanto:

$$T_{ss2} = \frac{c}{(1 - \eta_{PI})Nk} < T_{ss1} \iff c < T_{ss1}(1 - \eta_{PI})Nk.$$

Reescribiendo la condición anterior y usando (2.7) obtenemos que  $P_I$  existe si:

$$\eta_{PI} < 1 - \frac{c}{NkT_{ss1}} \iff \eta_{PI} < 1 - \frac{T_0}{T_{ss1}}.$$

Entonces, para que el estado estable infectado,  $P_I$  exista, la efectividad del tratamiento debe ser menor que cierta cantidad. Puesto que,  $T_{ss1} = 1000/mm^3$ :

- Si  $T_0 = 100$  y la inhibición es menor del 90 % el virus no será eliminado y el individuo seguirá infectado.
- Si  $T_0 = 900$ , un nivel de células-T alto, es decir, la infección se encuentra en una etapa temprana, basta que la efectividad del fármaco sea superior al 10 % para que la terapia sea efectiva.

Igual que en el caso anterior, estos datos indican que cuanto antes se comience la terapia antirretroviral, mayores probabilidades de éxito y de eliminar el virus existen.

En resumen:

	$P_{NI}$	$P_I$
$c > NkT_{ss1}(1 - \eta_{PI})$	Asintóticamente estable	-
$c < NkT_{ss1}(1 - \eta_{PI})$	Inestable	Asintóticamente estable
$c = NkT_{ss1}(1 - \eta_{PI})$	Estable	-

Cuadro 3.2: Estabilidad de los puntos críticos.

## EJEMPLOS NUMÉRICOS

Calcularemos numéricamente las raíces de los polinomios asociados a las matrices  $J_{NI}$  y  $J_I$  con el programa SAGE, para comprobar que si  $c$  toma un valor u otro se cumplen las condiciones de estabilidad resumidas en la tabla anterior. Tomaremos como valor de  $\eta_{PI} = 0.5$ , una efectividad del 50 % y por tanto  $NkT_{ss1}(1 - \eta_{PI}) = 1.2$ .

**CASO  $P_{NI}$ :**

$$h(\lambda) = (-c - \lambda) \left( p \left( 1 - \frac{2T_{ss1}}{T_{max}} \right) - d_T - \lambda \right) (\lambda^2 + (\delta + c)\lambda - kT_{ss1}\delta N(1 - \eta_{PI}) + c\delta).$$

Calculamos sus raíces numéricamente para tres valores distintos de  $c$ :

- $c = 2 > NkT_{ss1}(1 - \eta_{PI}) = 1.2$ , deben ser todas las raíces con parte real negativa dado que en este caso el polinomio es estable.

$$\lambda_1 = -2, \quad \lambda_2 \approx -2.1507, \quad \lambda_3 \approx -0.0892, \quad \lambda_4 \approx -0.0233.$$

- $c = 1.2 = NkT_{ss1}(1 - \eta_{PI}) = 1.2$ , debe existir alguna raíz con parte real nula.

$$\lambda_1 \approx -1.2, \quad \lambda_2 \approx -1.44, \quad \lambda_3 \approx -0.023, \quad \lambda_4 = 0.$$

- $c = 1 < NkT_{ss1}(1 - \eta_{PI}) = 1.2$ , debe existir alguna raíz con parte real positiva, dado que el polinomio es inestable.

$$\lambda_1 = -1, \quad \lambda_2 \approx -1.2775, \quad \lambda_3 \approx -0.023, \quad \lambda_4 \approx 0.0375.$$

Por tanto, para  $P_{NI}$ , se cumplen las tres condiciones de estabilidad.

**CASO  $P_I$ :**

$$p(\lambda) = (-c - \lambda)(\lambda^3 + (\delta + c + \frac{2pT_{ss2}}{T_{max}} - (p - d_T) + k\bar{V}_I)\lambda^2 + ((\delta + c)\frac{2pT_{ss2}}{T_{max}} - (p - d_T) + k\bar{V}_I)\lambda + \delta ck\bar{V}_I).$$

En este caso calcularemos las raíces para el único caso en que existe el punto, si  $c = 1 < NkT_{ss1}(1 - \eta_{PI}) = 1.2$ , en este caso el polinomio es estable y todas sus raíces han de tener parte real negativa:

$$\lambda_1 = -1, \quad \lambda_2 \approx -1.2404, \quad \lambda_{3,4} \approx -0.01 \pm 0.02i.$$

Igual que en el caso anterior, se cumple la condición de estabilidad y en consecuencia, el punto es asintóticamente estable.

## Capítulo 4

# Terapias combinadas

El VIH se multiplica y en algunas ocasiones se producen mutaciones en su genoma, que pueden aparecer, bien cuando una persona esté siguiendo tratamiento, produciendo así que el VIH se vuelva resistente a los fármacos, o bien en cualquier otro momento de la infección. El virus muta, habitualmente, en el momento en que éste produce nuevas copias de sí mismo, pero cabe destacar que no todas las mutaciones producen resistencia a los medicamentos.

Una vez se ha desarrollado esa resistencia, los medicamentos que antes eran eficaces, dejan de serlo. Por ejemplo, una sola mutación es suficiente para que el VIH desarrolle resistencia a algunos medicamentos, como el Epivir (3TC) y algunos inhibidores RT. Sin embargo, es necesario que el virus sufra una serie de mutaciones antes de desarrollar resistencia a otros fármacos, como son, por ejemplo, los inhibidores de proteasa ([15] y [10]).

Para comprobar a qué fármacos es resistente o no el virus de cada infectado, existen pruebas que ayudan a determinar qué productos se deben incluir en cada tratamiento. Resulta importante destacar que, el consumo de medicamentos contra el VIH todos los días, tal y como han sido recetados por los especialistas, resulta vital para poder prevenir estas resistencias, puesto que actúan directamente sobre los procesos de división del virus donde tienden a producirse las mutaciones.

El virus muta tan rápido que puede encontrar la manera de evitar cualquier fármaco con el que traten de eliminarle. Las matemáticas de Perelson dieron una estimación cuantitativa de cuántos fármacos debían combinarse para eliminar el VIH y mantenerlo en niveles bajos ([9] y [7]).

Cada vez que las células infectadas se replican pueden aparecer errores en la transcripción del genoma del virus. Experimentalmente se obtuvo que la tasa de error por base y ciclo de replicación es de  $3 \cdot 10^{-5}$  y dado que el genoma del VIH tiene aproximadamente  $10^4$  bases, el número promedio de cambios por genoma y replicación es de 0.3. A partir de la distribución de Poisson, podemos calcular la probabilidad de que las células infectadas porten genomas con  $k = 0, 1, 2, 3$  mutaciones tomando como parámetro  $\lambda = 0.3$ . Así se obtiene que el 74 % de las creadas tras una replicación porten genomas no mutados, el 22 % porten genomas con una mutación, el 3.3 % con dos mutaciones y el 0.33 % de las nuevas células infectadas tengan tres mutaciones en su genoma. Suponiendo que se producen  $10^8$  nuevas infecciones cada día y a partir de los porcentajes anteriores se obtiene el número

esperado de células infecciosas creadas cada día con  $k = 0, 1, 2, 3$  mutaciones.

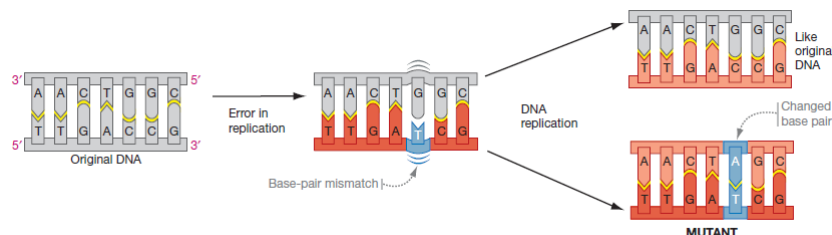


Figura 4.1: Error en la replicación del ADN viral [14].

Asimismo, podemos calcular el número de posibles mutaciones que pueden producirse utilizando números combinatorios y el número de bases por genoma,  $10^4$ . Entonces, el número posible de mutaciones es de  $3^k \cdot \binom{10^4}{k}$ , siendo  $k$  el número de estas.

Finalmente, a partir de todos estos datos podemos calcular la fracción de todas las células mutantes posibles creadas por día, dividiendo los casos esperados entre los casos posibles obteniendo que es seguro que se producirá un cambio de base, y por tanto, resistencia a un solo fármaco. Del mismo modo, la fracción de células mutantes con dos cambios es de  $7.4 \cdot 10^{-3}$ , por lo tanto la combinación de dos fármacos seguía siendo vulnerable, dado que mutaciones dobles ocurrían cada día. Sin embargo, la combinación de tres fármacos resultaba mucho más difícil de vencer, dado que es muy poco probable que se produzcan tres mutaciones a la vez, una fracción de  $7.4 \cdot 10^{-8}$  cada día.

La terapia antirretroviral (TAR) utilizada en la actualidad consiste en combinar diferentes medicamentos para reducir la velocidad con la que se multiplica el virus, y, por tanto, la probabilidad de sufrir alguna mutación que haga que el virus se vuelva resistente a la terapia.

La TAR consiste, pues, en la combinación de tres tipos de fármacos de al menos dos familias diferentes (proteasa, transcriptasa inversa, integrasa...) que actúan bloqueando varias enzimas o proteínas necesarias para la replicación del virus y disminuyen la probabilidad de transmisión a otras personas y de sufrir mutaciones que deriven en resistencias a los medicamentos. Es por ello que existen diferentes combinaciones de fármacos que se utilizan en las TAR: dolutegravir + abacavir + lamivudina, dolutegravir + tenofovir + emtricitabina, elvitegravir + cobicistat + tenofovir + emtricitabina...

Existe cierta controversia sobre qué combinaciones deben formarse y cuáles son más efectivas, pero las citadas anteriormente son las más habituales en el tratamiento antirretroviral ([18] y [11]).

Cuando Ho y el resto de investigadores de su equipo probaron la triterapia, los resultados resultaron muy alentadores. En apenas dos semanas, el nivel de virus en la sangre caía rápidamente y en tan solo un mes se volvía indetectable. Sin embargo, aunque la terapia sea efectiva, el virus no está erradicado, puesto que éste puede permanecer oculto en nuestro cuerpo y hacer que se produzca un rebrote. Es por ello que, en este capítulo, es-

tudiaremos el efecto de estos tratamientos antirretrovirales combinados sobre la dinámica viral desde un punto de vista numérico y analítico, tal y como hemos venido haciendo a lo largo de este trabajo, para poder presentar nuevos resultados y conclusiones.

Dado que los inhibidores RT y de proteasa son efectivos, las terapias de combinación utilizan ambos para bloquear el ciclo viral desde dos puntos independientes. En un ensayo clínico realizado utilizando un inhibidor de proteasa (nelfinavir) y dos inhibidores RT (AZT y 3TC) se observaron las siguientes diferencias entre las monoterapias y la combinación de antirretrovirales:

- **Con un sólo fármaco:** como ya vimos en secciones anteriores, al comenzar las terapias las cargas virales disminuían rápidamente entre la primera y la segunda semana.
- **En el ensayo combinatorio:** al principio el virus se comportaba como en el escenario anterior. Sin embargo, al avanzar el tiempo, el virus seguía disminuyendo, aunque a mucha menor velocidad, como se puede observar en la siguiente figura donde se distinguen dos fases muy claras:

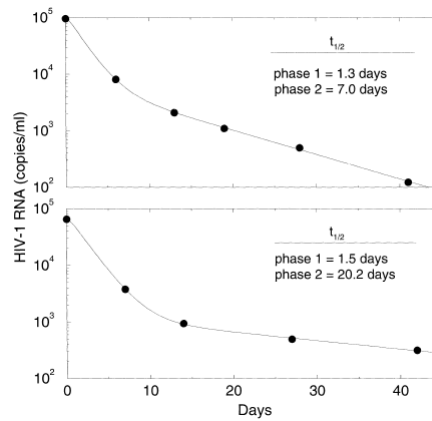


Figura 4.2: Variación de la carga viral al iniciar la terapia combinada [7].

De nuevo notemos que las gráficas anteriores están representadas con el eje vertical en escala logarítmica de modo que se aprecie mejor variación de carga viral y se pueda observar el cambio en el decrecimiento entre la primera y la segunda fase. Por otro lado, hacen referencia a la vida media de los viriones,  $t_{1/2}$ , es decir, el tiempo en días que tarda en reducirse a la mitad la concentración inicial de partículas víricas por *ml* de plasma sanguíneo. Observamos que para ambos pacientes, es de un día y medio para la primera fase, mientras que para la segunda fase los valores son distintos, siendo de 7 días para el primer paciente y de 20 días para el otro.

En este capítulo estudiaremos los efectos de las terapias combinadas de inhibidores sobre la dinámica del virus en un individuo infectado con el objetivo de estudiar y explicar la segunda fase de la caída a partir de la segunda semana, que según [7], tiene un origen biológico. Para ello propondremos una serie de modelos que intenten aproximar este comportamiento.

Como acabamos de ver, una vez tratados con inhibidores de proteasa y transcriptasa, al

analizar la variación de carga viral de algunos pacientes, se observó, en primer lugar una caída exponencial seguida de una segunda fase donde se ralentizaba el decrecimiento viral a partir de la segunda semana. Dado que no había evidencias de resistencia a la terapia por parte del virus se intentó buscar un origen biológico a la segunda fase a partir de modelos matemáticos:

1. **Modelo simple:** debe haber otra fuente de virus además de las células infectadas.
2. **Modelo de larga vida:** existen ciertos macrófagos que producen virus en el tejido linfático. Aunque este modelo se adaptaba bien a los datos experimentales no era el único razonable.
3. **Modelo de viriones atrapados:** el virus queda atrapado en el tejido para más tarde ser liberado. Es un modelo similar al de larga vida.
4. **Modelo de células en estado latente:** existen ciertas células en estado latente que posteriormente pasarán a ser infectadas. Se obtuvieron predicciones similares al modelo de larga vida.
5. **Modelo combinado (células latentes-larga vida):** se vio que las células de larga vida eran las grandes responsables de la segunda fase de caída. A partir de estos resultados, se concluyó que había que tratar a los pacientes al menos durante dos años y medio o tres años para eliminar esta fuente y erradicar el virus del organismo.

En lo sucesivo intentaremos explicar cada uno de los modelos anteriores desde un punto de vista bio-matemático y veremos cómo se van introduciendo nuevas ecuaciones para ir contemplando nuevos aspectos que no se cubrían anteriormente y que intentan explicar de una manera más detallada lo que se observa experimentalmente en el laboratorio.

#### 4.1. Modelo simple

Basándonos en los modelos de terapias simples (inhibidores RT y de proteasa) que hemos visto en el capítulo anterior se puede formular un modelo básico combinando ambos fármacos que simula la variación del virus en el organismo de la siguiente manera, suponiendo

$$T = cte = T_0:$$

$$\begin{aligned}\frac{dT^*}{dt}(t) &= (1 - \eta_{RT})kT_0V_I(t) - \delta T^*(t), \\ \frac{dV_I}{dt}(t) &= (1 - \eta_{PI})N\delta T^*(t) - cV_I(t), \\ \frac{dV_{NI}}{dt}(t) &= \eta_{PI}N\delta T^*(t) - cV_{NI}(t).\end{aligned}$$

donde  $\eta_{RT}$  es la efectividad del inhibidor RT y  $\eta_{PI}$  es la efectividad del inhibidor de la proteasa.

En el caso en que las efectividades de ambos fármacos sean del 100 % el modelo se simplifica:

$$\begin{aligned}\frac{dT^*}{dt}(t) &= -\delta T^*(t), \\ \frac{dV_I}{dt}(t) &= -cV_I(t), \\ \frac{dV_{NI}}{dt}(t) &= N\delta T^*(t) - cV_{NI}(t).\end{aligned}$$

Resolviendo la primera ecuación:

$$T^*(t) = T^*(0)e^{-\delta t} = \frac{kV_0T_0}{\delta}e^{-\delta t}.$$

Igual que antes podemos resolver la segunda ecuación para obtener:

$$V_I(t) = V_I(0)e^{-ct} = V_0e^{-ct}.$$

Por último, a partir de  $T^*(t)$  podemos resolver la última ecuación:

$$\frac{dV_{NI}}{dt}(t) = NkV_0T_0e^{-\delta t} - cV_{NI}(t) \Rightarrow V_{NI}(t) = \frac{NkT_0V_0}{c - \delta} \left( e^{-\delta t} - e^{-ct} \right).$$

Además, asumiendo que nos encontramos en el estado estacionario antes de comenzar el tratamiento, vimos que se verificaba  $c = NkT_0$  (2.7) y también se tiene que la carga viral total,  $V(t) = V_I(t) + V_{NI}(t)$ , entonces:

$$V(t) = V_0 \left( \frac{ce^{-\delta t} - \delta e^{-ct}}{c - \delta} \right).$$

A continuación representamos gráficamente la solución obtenida anteriormente para ver cómo evolucionan tanto la carga viral, como las células infectadas a medida que avanza el tiempo, en caso de que los dos inhibidores tengan efectividad total:

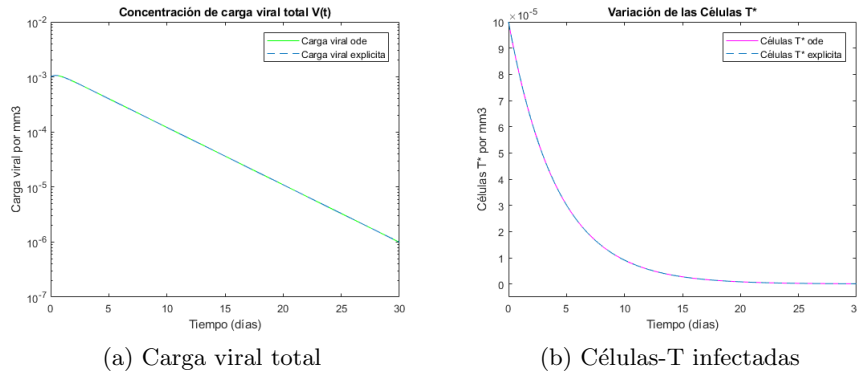


Figura 4.3: Dinámica viral terapia combinada con  $\eta_{RT}$  y  $\eta_{PI} = 1$

Se observa en las gráficas anteriores que:

- La carga vírica (eje vertical en escala logarítmica) decrece exponencialmente desde la administración de los fármacos y en los 25 días posteriores aproximándose a cero.
- Las células T infectadas decaen exponencialmente desde la administración de los fármacos tendiendo a cero cuando  $t \rightarrow +\infty$ .

Por tanto, podemos decir, que en el caso en que la terapia combinada tenga una efectividad total, el virus es eliminado del organismo. Notar que hemos representado gráficamente la solución numérica obtenida anteriormente de manera analítica comparándola con la solución resolviendo el sistema con un método numérico en MATLAB (ode15s) obteniendo los mismos resultados, tanto gráficos (como se aprecia en la figura), como numéricos calculando los errores entre ambos resultados siendo todos ellos menores que  $10^{-8}$ .



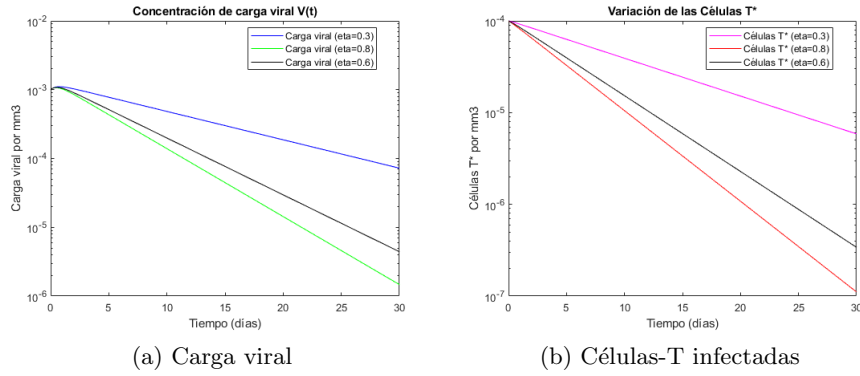


Figura 4.4: Dinámica viral terapia combinada con  $\eta_{RT}, \eta_{PI} \neq 1$

Asimismo, podemos resolver el sistema inicial numéricamente y comparar los resultados para distintas efectividades de los inhibidores ( $\eta_{RT} = \eta_{PI} = 0.9, 0.8, 0.7$ ). En la siguiente gráfica se pueden ver las diferencias:

Como se observa en la figura anterior, tanto en el caso de las células infectadas como en la variación de viriones, a medida que se reduce la eficacia de los dos fármacos (los inhibidores RT y de proteasa) las variables decrecen más lentamente, aunque en ambos casos, tienden a ser eliminados.

## 4.2. Modelo celular infectado de larga vida

Además de las células-T CD4, se sabe que otras células son susceptibles a la infección por VIH. Uno de esos grupos son los macrófagos, células grandes que residen en el tejido y cuya función es engullir desechos biológicos. Una fracción de este tipo de células son CD4, y en cultivo celular se infectan por VIH. Además, esta infección no suele matar a los macrófagos y éstos pueden producir partículas víricas durante semanas en el cultivo. Podemos modelizar esta situación a través del siguiente sistema:

$$\begin{aligned}
 \frac{dT}{dt}(t) &= s + pT(t) \left(1 - \frac{T(t)}{T_{max}}\right) - d_T T(t) - kV(t)T(t), \\
 \frac{dT^*}{dt}(t) &= kV(t)T(t) - \delta T^*(t), \\
 \frac{dM}{dt}(t) &= s_M - d_M M(t) - k_M V(t)M(t), \\
 \frac{dM^*}{dt}(t) &= k_M V(t)M(t) - \mu_M M^*(t), \\
 \frac{dV}{dt}(t) &= N\delta T^*(t) + p_M M^*(t) - cV(t),
 \end{aligned}$$

donde  $M^*(t)$ , denota la concentración de células infectadas de larga vida y  $M(t)$  la cantidad de células de larga vida por  $mm^3$  de sangre.

Respecto a los sistemas que modelizan la dinámica viral vistos en capítulos y secciones anteriores, hemos introducido dos nuevas ecuaciones para la variación de las células  $M(t)$  y  $M^*(t)$  y añadido un término a la variación de carga viral y es por ello que a continuación explicaremos el significado biológico de estas ecuaciones matemáticas:

- **Variación de células M no infectadas:** el primer término,  $s_M$ , corresponde a la tasa de producción de estas células por parte de distintas fuentes del organismo, el segundo a su eliminación a una tasa  $d_M$ , y el último se corresponde con la de infección de las mismas a razón  $k_M V(t)$  y que afecta de forma negativa puesto que dejan de ser no infectadas.
- **Variación de las células M infectadas:** se introduce un factor que afecta de forma positiva en relación a la infección de nuevas células  $M(t)$  y un término negativo correspondiente a la muerte de estas células a una tasa  $\mu_M$ .
- **Variación de la carga viral:** en esta ecuación se añade el término  $p_M M^*(t)$  correspondiente a la producción de partículas víricas por parte de las células M infectadas.

De nuevo, asumiendo que los pacientes infectados se encuentran en estado estacionario y por tanto en  $t = 0$  se tiene que  $dV/dt = 0$ ,  $dT^*/dt = 0$ ,  $dM^*/dt = 0$ , podemos obtener las siguientes relaciones entre los parámetros:

$$T_0^* = \frac{kV_0T_0}{\delta}, \quad M_0^* = \frac{k_MV_0M_0}{\mu_M}, \quad cV_0 = N\delta T_0^* + p_MM_0^* \quad (4.1)$$

Ahora, si la efectividad de ambos inhibidores (proteasa y RT) es del 100 %, la capacidad de infección a nuevas células se anula totalmente y por tanto  $k = k_M = 0$ . Además podemos dividir la población de viriones en dos grupos, aquellos que tienen capacidad de infección porque fueron creados antes de que comenzase la terapia,  $V_I(t)$ , y las nuevas partículas víricas creadas después de la inhibición sin capacidad de infectar células,  $V_{NI}(t)$ , de modo que  $V(t) = V_I(t) + V_{NI}(t)$ . Así, obtenemos el siguiente modelo viral:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt}(t) &= s + pT(t) \left(1 - \frac{T(t)}{T_{max}}\right) - d_T T(t), \\ \frac{dT^*}{dt}(t) &= -\delta T^*(t), \\ \frac{dM}{dt}(t) &= s_M - d_M M(t), \\ \frac{dM^*}{dt}(t) &= -\mu_M M^*(t), \\ \frac{dV_I}{dt}(t) &= -cV_I(t), \\ \frac{dV_{NI}}{dt}(t) &= N\delta T^*(t) + p_MM^*(t) - cV_{NI}(t). \end{aligned}$$

En este caso el sistema obtenido se puede resolver en cascada y no es necesario suponer  $T$  o  $M$  constantes como en casos anteriores. Por tanto, podemos obtener la solución del sistema fácilmente.

La solución de la primera ecuación la obtuvimos en el segundo capítulo a partir de una ecuación de Ricatti (ver 2.3).

Y ahora resolviendo las demás ecuaciones de primer orden lineales obtenemos:

$$\begin{aligned}
 T^*(t) &= T_0^* e^{-\delta t}, \\
 M(t) &= \frac{s_M}{d_M} + \left( M_0 - \frac{s_M}{d_M} \right) e^{-d_M t}, \\
 M^*(t) &= M_0^* e^{-\mu_M t}, \\
 V_I(t) &= V_0 e^{-ct}, \\
 V_{NI}(t) &= \frac{N\delta T_0^*}{c - \delta} (e^{-\delta t} - e^{-ct}) + \frac{p_M M_0^*}{c - \mu_M} (e^{-\mu_M t} - e^{-ct}).
 \end{aligned}$$

Además, utilizando la relación de parámetros y condiciones iniciales en estado estacionario, 4.1, tenemos que:

$$V_{NI}(t) = V_0 \left[ \frac{NkT_0}{c - \delta} (e^{-\delta t} - e^{-ct}) + \frac{c - NkT_0}{c - \mu_M} (e^{-\mu_M t} - e^{-ct}) \right].$$

Por tanto, dado que  $V(t) = V_I(t) + V_{NI}(t)$ :

$$V(t) = V_0 \left[ \left( 1 - \frac{NkT_0}{c - \delta} - \frac{c - NkT_0}{c - \mu_M} \right) e^{-ct} + \frac{NkT_0}{c - \delta} e^{-\delta t} + \frac{c - NkT_0}{c - \mu_M} e^{-\mu_M t} \right]. \quad (4.2)$$

Según [7], utilizando datos experimentales y ajuste por mínimos cuadrados no lineales (regresión no lineal), se puede aproximar el valor de los parámetros  $\delta$ , que indica la tasa de muerte de las células  $T^*(t)$  y  $\mu_M$ , tasa de muerte de las células infectadas de larga vida,  $M^*(t)$ . La eliminación de viriones ocurría de forma tan rápida que no se pudo obtener el valor de  $c$  por lo que se tomó el obtenido en monoterapia,  $c = 3$  días<sup>-1</sup>. Para los otros dos parámetros los valores medios obtenidos fueron:  $\delta = 0.59 \pm 0.15$  días<sup>-1</sup>,  $\mu_M = 0.07 \pm 0.04$  días<sup>-1</sup>. En cuanto a la vida media, es decir el tiempo (en días) que tarda en reducirse a la mitad la concentración inicial de células, para las células de larga vida responsables de la segunda fase fue  $t_{1/2} = 13.3 \pm 7.9$  días y para las células infectadas de corta vida osciló entre 0.86 y 1.92 días con una media de  $t_{1/2} = 1.25 \pm 0.34$  días. Este último valor medio es ligeramente más pequeño que el obtenido para la monoterapia que fue de 1.6 días, lo que demuestra que la combinación de tres medicamentos es más efectiva que utilizar uno sólo.

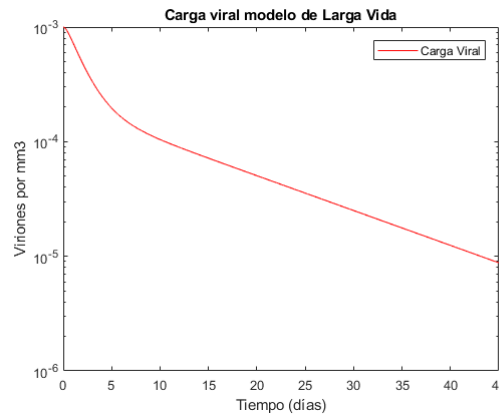


Figura 4.5: Variación de la carga viral en el modelo de larga vida

Representando la variación de carga viral modelizada en 4.2 y utilizando los parámetros antes mencionados junto con los de 2.1 y 3.1 hemos obtenido la figura anterior, que como se observa el eje vertical está representado en escala logarítmica, de modo que podamos compararlo con la figura 4.2. Se aprecia que la carga viral decae exponencialmente durante la primera semana y media, y después, aunque decrece muy rápido, esa caída se ralentiza, como ya veíamos en 4.2. Por tanto, podemos decir que en este caso, el modelo se ajusta muy bien a los datos experimentales y en consecuencia parece que las células de larga vida pueden ser la explicación biológica para esa segunda fase de caída.

### 4.3. Modelo de células infectadas de forma latente

Recordemos que las células infectadas de forma latente son células que albergan el ADN del VIH como un provirus pero que no producen virus. Estas células, cuando se activan en la división celular reproducen su ADN y en el proceso leen el ADN viral, lo que puede causar la producción de nuevas partículas víricas. Por tanto, la activación de células infectadas de forma latente puede convertirlas en células infectadas productivamente. Para modelizar este proceso tendremos en cuenta:

- Cuando las células T,  $T(t)$ , son infectadas, se producen células  $T^*(t)$  a una tasa  $k$ .
- Las células en estado latente, a las que denotaremos por  $L(t)$ :
  - Son producidas a una tasa  $fk$ , con  $0 < f < 1$ .
  - Son activadas a una tasa  $a$ .
  - La tasa total de pérdida de estas células es  $\mu_L$ .

Por tanto el modelo incluyendo estas células sería:

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt}(t) &= s + pT(t) \left(1 - \frac{T(t)}{T_{max}}\right) - d_T T(t) - kV(t)T(t), \\ \frac{dT^*}{dt}(t) &= kV(t)T(t) + aL(t) - \delta T^*(t), \\ \frac{dL}{dt}(t) &= fkV(t)T(t) - \mu_L L(t), \\ \frac{dV}{dt}(t) &= N\delta T^*(t) - cV(t).\end{aligned}$$

El modelo toma las ecuaciones ya vistas en capítulos anteriores para la variación de la carga viral y de las células T. En cuanto a las células infectadas,  $T^*(t)$ , se introduce el término  $aL(t)$  que representa el aumento debido a la activación de células en estado latente. Por otro lado, se introduce la ecuación que modeliza la variación de células en estado latente, con un término positivo, que indica la producción de estas células a una tasa  $fk$  en función de la carga viral y células T que haya en el instante  $t$ , y un término negativo, que representa la desaparición de estas células, bien por muerte natural o bien por activación.

Asumiendo una inhibición, tanto de la proteasa como de la transcriptasa inversa (RT), del

100 % , la tasa de infección,  $k$ , sería nula, por lo que obtenemos el siguiente sistema que una vez más podemos resolver fácilmente:

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt}(t) &= s + pT(t) \left(1 - \frac{T(t)}{T_{max}}\right) - d_T T(t), \\ \frac{dT^*}{dt}(t) &= aL(t) - \delta T^*(t), \\ \frac{dL}{dt}(t) &= -\mu_L L(t), \\ \frac{dV}{dt}(t) &= N\delta T^*(t) - cV(t).\end{aligned}$$

Dado que la primera ecuación fue resuelta en el primer capítulo, ver 2.3, el resto de ecuaciones de primer orden se pueden resolver por métodos elementales obteniendo:

$$\begin{aligned}L(t) &= L_0 e^{-\mu_L t}, \\ T^*(t) &= \frac{aL_0}{\delta - \mu_L} e^{-\mu_L t} + \left(T_0^* - \frac{aL_0}{\delta - \mu_L}\right) e^{-\delta t}, \\ V(t) &= \frac{N\delta}{\delta - \mu_L} \left( \frac{aL_0}{c - \mu_L} e^{-\mu_L t} + \frac{T_0^*(\delta - \mu_L) - aL_0}{c - \delta} e^{-\delta t} \right) + \\ &+ \left( V_0 - \frac{N\delta}{\delta - \mu_L} \left[ \frac{aL_0}{c - \mu_L} + \frac{T_0^*(\delta - \mu_L) - aL_0}{c - \delta} \right] \right) e^{-ct}.\end{aligned}$$

Según, [7], por regresión no lineal se obtuvieron  $\delta$  y  $\mu_L$ , pero los datos no eran suficientes para obtener el resto de parámetros, lo que nos impide realizar una simulación numérica como en los casos anteriores. También se vio que tanto el modelo de células latentes como el modelo de larga vida hacen predicciones idénticas para la segunda fase de descomposición viral. Sin embargo, se demostró que los modelos pueden distinguirse usando información experimental adicional.

En el estudio realizado por Perelson y su equipo se observó que en un sistema donde la población de células en estado latente es responsable de la segunda fase de caída, un incremento en la tasa de activación de estas células (causada por infección natural, vacunación...) puede provocar una alteración significativa en dicha disminución. Por lo tanto, la estimulación inmune administrada durante la segunda fase para un paciente con una efectividad cercana al 100 % podría proporcionar información importante sobre el mecanismo de la descomposición viral, y en consecuencia en cuál de los modelos que estamos estudiando nos encontramos. Asimismo, el modelo celular infectado de forma latente predice un aumento en la carga viral seguido de una descomposición acelerada y posterior eliminación de la infección o un retorno a la descomposición del tipo de segunda fase, dependiendo de la efectividad de la simulación inmune. Como se observa en la siguiente figura, con una efectividad total la carga viral descendería rápidamente a partir de los 50 días; con un 90 % de éxito habría una caída drástica también pero después la disminución sería menor como ocurre para efectividades menores y habría que esperar más de 100 días para que las partículas víricas desaparecieran por completo.

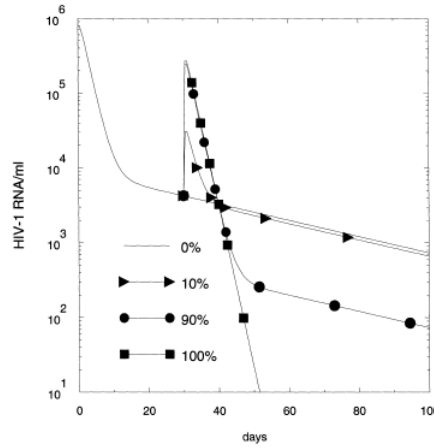


Figura 4.6: Variación de la carga viral para distintas efectividades de la simulación [7]

#### 4.4. Modelo larga vida- células en estado latente

Previamente, hemos visto que medir la carga viral en sangre después de comenzar el tratamiento antirretroviral no aporta la suficiente información para identificar los procesos biológicos detrás de la segunda fase de caída. Esta conclusión, que fue tomada seriamente por el doctor David Ho, llevó al desarrollo del siguiente y último modelo que veremos.

La sangre, además de contener partículas víricas, también alberga células infectadas. El número de tales células puede estimarse mediante procesos de dilución limitante. En estos procesos, las células infectadas de forma latente deberían activarse y producir virus. Por tanto, el número de células infectadas por estos procedimientos debe ser igual al número de células infectadas de forma productiva,  $T^*(t)$ , más el número de células infectadas de forma latente capaces de producir virus,  $L(t)$ . Las células de larga vida, como los macrófagos, residen en el tejido, y por lo tanto, es razonable suponer que no se detectan en este tipo de ensayos que utilizan muestras de células de la sangre.

Usando esta lógica, Perelson et al. analizaron un modelo en el que incluyen células infectadas de forma latente y de larga vida:

$$\begin{aligned}
 \frac{dT}{dt}(t) &= s + pT(t) \left(1 - \frac{T(t)}{T_{max}}\right) - d_T T(t) - kV(t)T(t), \\
 \frac{dT^*}{dt}(t) &= kV(t)T(t) + aL(t) - \delta T^*(t), \\
 \frac{dL}{dt}(t) &= f kV(t)T(t) - \mu_L L(t), \\
 \frac{dM}{dt}(t) &= s_M - d_M M(t) - k_M V(t)M(t), \\
 \frac{dM^*}{dt}(t) &= k_M V(t)M(t) - \mu_M M^*(t), \\
 \frac{dV}{dt}(t) &= N\delta T^*(t) + p_M M^*(t) - cV(t).
 \end{aligned}$$

Se aprecia que el sistema anterior es el modelo de larga vida añadiendo la ecuación que modeliza la variación de células en estado latente junto con la aparición de nuevas células

infectadas cuando las anteriores son activadas como ya vimos en secciones anteriores.

Al igual que en los casos anteriores y para simplificar el modelo supondremos una inhibición del 100 % de la proteasa y la transcriptasa inversa, y por tanto la tasa de infección será nula, es decir,  $k = k_M = 0$ :

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt}(t) &= s + pT(t) \left(1 - \frac{T(t)}{T_{max}}\right) - d_T T(t), \\ \frac{dT^*}{dt}(t) &= aL(t) - \delta T^*(t), \\ \frac{dL}{dt}(t) &= -\mu_L L(t), \\ \frac{dM}{dt}(t) &= s_M - d_M M(t), \\ \frac{dM^*}{dt}(t) &= -\mu_M M^*(t), \\ \frac{dV}{dt}(t) &= N\delta T^*(t) + p_M M^*(t) - cV(t).\end{aligned}$$

Podemos resolver con algo más de trabajo el sistema de ecuaciones diferenciales de primer orden obteniendo que:

$$\begin{aligned}L(t) &= L_0 e^{-\mu_L t}, \\ M(t) &= \frac{s_M}{d_M} + \left(\frac{M_0 d_M - s_M}{d_M}\right) e^{-d_M t}, \\ M^*(t) &= M_0^* e^{-\mu_M t}, \\ T(t) &= T_{part} + \frac{(T_{max}(p - d_T) - 2pT_{part})(T_0 - T_{part})}{p(T_0 - T_{part}) + [T_{max}(p - d_T) - 2pT_{part} - p(T_0 - T_{part})] e^{-\left(p - d_T - \frac{2pT_{part}}{T_{max}}\right)t}}, \\ V(t) &= \frac{N\delta a L_0}{(\delta - \mu_L)(c - \mu_L)} e^{-\mu_L t} + \frac{NkT_0 V_0(\delta - \mu_L) - N\delta a L_0}{(c - \delta)(\delta - \mu_L)} e^{-\delta t} + \frac{p_M M_0^*}{c - \mu_M} e^{-\mu_M t} \\ &\quad + \left(V_0 + \frac{N\delta a L_0}{(c - \delta)(c - \mu_L)} - \frac{NkT_0 V_0}{c - \delta} - \frac{p_M M_0^*}{c - \mu_M}\right) e^{-ct}.\end{aligned}$$

Este análisis, según [7], sugirió que, si bien tanto las células infectadas de forma latente contribuyen a la segunda fase, las células de larga vida son la fuente principal del virus en esa fase.

Al estimar la carga corporal total posible de las células infectadas de larga vida, entre  $10^9$  y  $10^{12}$  viriones por  $mm^3$ , y suponiendo que la segunda fase decaiga con una vida media de 4 semanas (la tasa más alta estudiada en [7]), se estimó que en promedio, llevaría entre 2 años y medio y 3 años de tratamiento 100 % efectivo para que las células responsables de la segunda fase se descompongan por completo y que así la carga viral,  $V(t)$  se acerque a cero asumiendo este modelo. Aunque si comprobamos los cálculos, dado que la vida media es de aproximadamente un mes, para que la carga viral sea eliminada han de pasar, 2 años y medio para la horquilla inferior ( $10^9$  viriones por  $mm^3$ ) y 3 años y medio (en lugar de 3) para la superior ( $10^{12}$  viriones por  $mm^3$ ).

Cuando estos resultados se presentaron en la Conferencia del SIDA de Vancouver en 1996, generaron mucho optimismo, dado que mostraba que si los pacientes mantenían el tratamiento 2 o 3 años, el virus sería erradicado. Además, se demostró que aunque el ARN viral sea indetectable en estos pacientes, hay que continuar con el tratamiento unos años para lograr descomponer las células responsables de la famosa segunda fase. Ahora ya sabemos que estas buenas expectativas se han visto refrendadas en la realidad convirtiéndolo en una enfermedad crónica como la diabetes. Una persona contagiada por VIH puede llevar una vida totalmente normal si se trata a tiempo.





# Glosario de términos

**ANTIRRETROVIRALES:** Medicamentos empleados para impedir la multiplicación de un retrovirus como el VIH.

**CARGA VIRAL:** Cantidad de VIH en una muestra de sangre medido como el número de copias de ARN de VIH por milímetro cúbico de sangre.

**CÉLULAS-T:** Linfocitos que ayudan a coordinar la respuesta inmunitaria del organismo, estimulando otros inmunocitos para combatir infecciones. También conocidas como células T- CD4<sup>+</sup>.

**INHIBIDORES DE LA PROTEASA:** Fármaco que bloquea la producción de proteasa, impidiendo la sintetización de proteínas virales.

**INHIBIDORES RT:** Medicamento que bloquea la acción de la transcriptasa inversa del virus impidiendo su capacidad de infección.

**INTEGRASA:** Enzima que facilita que el ADN viral creado tras la transcriptasa inversa se integre en el ADN de la célula humana infectándola.

**MACRÓFAGO:** Tipo de glóbulos blancos que combate las infecciones al ingerir sustancias extrañas, como microorganismos y células muertas.

**PROCESOS DE DILUCIÓN:** Técnica utilizada para la obtención del número de células infectadas colocando una cantidad fija de éstas en un cultivo celular de un paciente sano sucesivas veces para hallar estadísticamente su frecuencia esperada.

**PROTEASA:** Tipo de enzima que descompone las proteínas en proteínas más pequeñas. La proteasa del VIH divide las proteínas precursoras de gran tamaño en proteínas más pequeñas para multiplicarse.

**PROVIRUS:** Forma vírica inactiva que se ha integrado en los genes de una célula huésped y se activa en la división celular.

**RETROVIRUS:** Tipo de virus que emplea el ARN como su material genético, al infectar una célula, a través de una enzima (transcriptasa) convierte el ARN en ADN. Luego, el retrovirus integra su ADN en el de la célula para multiplicarse. El VIH es un retrovirus.

**SIDA:** (o Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida). Enfermedad del sistema inmunitario causada por la infección por el VIH en la que el cuerpo es vulnerable a varias

infecciones y clases de cáncer potencialmente mortales debido a la debilidad del sistema inmunitario.

**SISTEMA LINFÁTICO:** Red de tejidos y órganos formada principalmente por linfa, un líquido que contiene glóbulos blancos y defiende al cuerpo de antígenos externos.

**TRANSCRIPTASA INVERSA:** Enzima viral que transforma el ARN viral en ADN de modo que al infectar una célula, éste se une con el material genético celular.

**TEJIDO LINFOIDE:** Tipo de agrupación de células asociado a las mucosas o folículos linfáticos y que forma parte del sistema linfático estando repartidas por todo el organismo.

**VIH:** (o Virus de la Inmunodeficiencia Humana). Retrovirus que afecta al sistema inmune del infectado, debilitándolo y eliminando los linfocitos TD4 hasta llegar a la fase terminal de la infección, el SIDA.

**VIRIÓN:** Partícula vírica morfológicamente completa e infecciosa (1 unidad de virus).

# Apéndice A

## Teoría cualitativa de E.D.O.

En este apéndice enunciaremos algunos resultados teóricos utilizados en la realización y el análisis de este trabajo ([2]).

### A.1. Comportamiento asintótico

**Teorema 1.** Sea  $x'(t) = Ax(t)$  con  $A \in \mathcal{M}_{n \times n}(\mathbb{R})$ . Todas las soluciones de  $x' = Ax$  tienden al origen cuando  $t \rightarrow +\infty$  si y solo si todos los valores propios de  $A$  tienen parte real negativa.

**Teorema 2.** Sea  $x'(t) = Ax(t)$  con  $A \in \mathcal{M}_{n \times n}(\mathbb{R})$ . Todas las soluciones de  $x'(t) = Ax(t)$  están acotadas en  $[0, +\infty)$  si y solo si todos los valores propios de  $A$  tienen parte real negativa o nula y el número de vectores propios linealmente independientes con parte real nula coincide con su multiplicidad.

**Definición 1.** Un **polinomio**  $p(\lambda)$  se dice **estable** si todas sus raíces tienen parte real negativa.

**Proposición 1.** Se tiene que:

- i) Un polinomio de grado 2 es estable si y solo si todos los coeficientes tienen el mismo signo.
- ii) Si  $p(\lambda)$  polinomio de grado  $n > 2$  es estable entonces todos los coeficientes tienen el mismo signo.

**Proposición 2. (Criterio de Lienard)** Sea  $p(\lambda) = \lambda^n + a_{n-1}\lambda^{n-1} + \dots + a_0$  polinomio de grado  $n > 2$  y  $a_i > 0$ . Consideramos la matriz de Hurwitz asociada al polinomio:

$$A = \begin{pmatrix} a_{n-1} & 1 & 0 & 0 & 0 & \dots & \dots & 0 \\ a_{n-3} & a_{n-2} & a_{n-1} & 1 & 0 & \dots & \dots & 0 \\ a_{n-5} & a_{n-4} & a_{n-3} & a_{n-2} & a_{n-1} & 1 & \dots & 0 \\ \vdots & & & & & & & \\ \vdots & & & & & & & \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & \dots & a_0 \end{pmatrix}$$

Y los menores principales dominantes de  $A$ :

$$A_1 = a_{n-1}, A_2 = \begin{vmatrix} a_{n-1} & 1 \\ a_{n-3} & a_{n-2} \end{vmatrix}, A_n = |A|$$

Entonces  $p(\lambda)$  estable si y solo si  $A_{n-1} > 0$ ,  $A_{n-3} > 0$ ,  $A_{n-5} > 0, \dots$

## A.2. Estabilidad

Sea  $\varphi : [a, +\infty) \rightarrow \mathbb{R}^n$  solución del sistema  $x'(t) = f(t, x)$

**Definición 2.** Se dice que  $\varphi$  es **solución estable** en  $[a, +\infty)$  si  $\forall \varepsilon > 0$  y  $\forall t_0 \in [a, +\infty)$   $\exists \delta(\varepsilon, t_0)$  tal que para toda solución  $\psi$  de  $x'(t) = f(t, x)$  verificando  $\|\varphi(t_0) - \psi(t_0)\| < \delta(\varepsilon, t_0)$  se tiene que  $\psi$  está definida  $\forall t > t_0$  y  $\|\varphi(t) - \psi(t)\| < \varepsilon$ ,  $\forall t > t_0$ . En caso contrario, se dice **solución inestable**.

Se dice que  $\varphi$  es **solución asintóticamente estable** en  $[a, +\infty)$  si es estable y  $\forall t_0 \in [a, +\infty)$   $\exists \delta(t_0) > 0$  tal que para toda solución  $\psi$  de  $x'(t) = f(t, x)$  verificando  $\|\varphi(t_0) - \psi(t_0)\| < \delta(t_0)$  se tiene que  $\|\varphi(t) - \psi(t)\| \rightarrow 0$  cuando  $t \rightarrow +\infty$ .

**Definición 3.** Se dice que  $x'(t) = f(t, x)$  es **sistema estable** en  $[a, +\infty)$  si toda solución de  $x'(t) = f(t, x)$  es estable en  $[a, +\infty)$ . En caso contrario se dice **sistema inestable**.

Se dice que  $x'(t) = f(t, x)$  es **sistema asintóticamente estable** en  $[a, +\infty)$  si toda solución de  $x'(t) = f(t, x)$  es asintóticamente estable en  $[a, +\infty)$ .

**Teorema 3.** Sea  $x'(t) = Ax(t)$  con  $A \in \mathcal{M}_{n \times n}(\mathbb{R})$ .

- Sistema estable en  $[0, +\infty)$  si y solo si los valores propios de  $A$  tienen parte real negativa o nula y el número de vectores propios linealmente independientes asociados a los valores propios con parte real nula coincide con su multiplicidad.
- Sistema asintóticamente estable en  $[0, +\infty)$  si y solo si los valores propios de  $A$  tienen parte real negativa.

En un sistema no lineal pueden coexistir soluciones estables e inestables. Por ello, sólo estudiaremos la estabilidad de puntos críticos.

Sea  $x'(t) = Ax(t) + R(x)$  con  $A \in \mathcal{M}_{n \times n}(\mathbb{R})$  y  $R : D \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  función continua tal que  $R(0) = 0$  y  $\lim_{\|x\| \rightarrow 0} \frac{\|R(x)\|}{\|x\|} = 0$ . Sean  $\lambda_1, \dots, \lambda_n$  los valores propios de  $A$ .

**Teorema 4. (Teorema de Linealización)** Se tiene:

- Si  $\operatorname{Re}(\lambda_i) < 0 \forall i$  entonces el origen es punto crítico asintóticamente estable de  $x'(t) = Ax(t)$  y de  $x'(t) = Ax(t) + R(x)$
- Si  $\exists \lambda_j$  con  $\operatorname{Re}(\lambda_j) > 0$  entonces el origen es punto crítico inestable de  $x'(t) = Ax(t)$  y  $x'(t) = Ax(t) + R(x)$ .

## Apéndice B

# Ecuación de Airy

En este apéndice mostraremos detalladamente la resolución de la Ecuación de Airy:

$$\bar{Y}''(z) - z\bar{Y}(z) = 0$$

Resolviendo por el método de series de potencias:

$$\bar{Y}(z) = \sum_{n=0}^{\infty} a_n z^n, \quad \bar{Y}'(z) = \sum_{n=1}^{\infty} n a_n z^{n-1}, \quad \bar{Y}''(z) = \sum_{n=2}^{\infty} n(n-1) a_n z^{n-2}$$

Entonces sustituyendo  $\bar{Y}(z)$  e  $\bar{Y}''(z)$  por las expresiones anteriores en la ecuación:

$$\sum_{n=2}^{\infty} n(n-1) a_n z^{n-2} - \sum_{n=0}^{\infty} a_n z^{n+1} = 0 \implies 2a_2 + \sum_{n=1}^{\infty} ((n+2)(n+1)a_{n+2} - a_{n-1}) z^n = 0$$

Y por tanto igualando coeficientes a cero obtenemos la siguiente fórmula de recurrencia:

$$\begin{aligned} a_2 &= 0 \\ a_{n+2} &= \frac{a_{n-1}}{(n+2)(n+1)} \quad \forall n \geq 1 \end{aligned}$$

Ahora, a partir de la fórmula de recurrencia podemos obtener el resto de coeficientes:

$$\begin{aligned} a_3 &= \frac{a_0}{2 \cdot 3}, & a_4 &= \frac{a_1}{3 \cdot 4}, & a_5 &= \frac{a_2}{4 \cdot 5} = 0, \\ a_6 &= \frac{a_3}{5 \cdot 6} = \frac{a_0}{2 \cdot 3 \cdot 5 \cdot 6}, & a_7 &= \frac{a_4}{6 \cdot 7} = \frac{a_1}{6 \cdot 7 \cdot 3 \cdot 4}, & a_8 &= 0, \dots \end{aligned}$$

Entonces podemos escribir nuestra solución  $Y(z)$  como:

$$\bar{Y}(z) = \sum_{n=0}^{\infty} a_n z^n = a_0 \left( 1 + \frac{1}{3!} z^3 + \frac{4}{6!} z^6 + \dots \right) + a_1 \left( z + \frac{2}{4!} z^4 + \frac{2 \cdot 5}{7!} z^7 + \dots \right)$$

Es decir:

$$\bar{Y}(z) = a_0 \bar{Y}_1(z) + a_1 \bar{Y}_2(z) = a_0 \left( \sum_{k=0}^{\infty} 3^k \left( \frac{1}{3} \right)_k \frac{z^{3k}}{(3k)!} \right) + a_1 \left( \sum_{k=0}^{\infty} 3^k \left( \frac{2}{3} \right)_k \frac{z^{3k+1}}{(3k+1)!} \right)$$

Siendo  $(z)_n$  con  $z \in \mathbb{C}$  el conocido como Símbolo de Pochhammer:

$$(z)_0 = 1, \quad (z)_n = z(z+1)(z+2)\dots(z+n-1) = \frac{\Gamma(z+n)}{\Gamma(z)}$$

Sabemos que cualquier combinación lineal de las soluciones  $\bar{Y}_1(z)$  e  $\bar{Y}_2(z)$  es solución de la ecuación de Airy, ya que el espacio de soluciones de una ecuación homogénea de orden 2 es un espacio vectorial de dimensión 2. Por tanto, las soluciones de la ecuación de Airy se escriben como combinaciones lineales de las funciones  $\bar{Y}_1(z)$  e  $\bar{Y}_2(z)$  definiendo las llamadas funciones de Airy,  $A_i(z)$  y  $B_i(z)$  ([1]):

$$\begin{aligned} A_i(z) &= k_1 \bar{Y}_1(z) - k_2 \bar{Y}_2(z), \\ B_i(z) &= \sqrt{3} (k_1 \bar{Y}_1(z) + k_2 \bar{Y}_2(z)), \end{aligned}$$

donde  $k_1 = \frac{1}{3^{2/3}\Gamma(2/3)}$  y  $k_2 = \frac{1}{3^{1/3}\Gamma(1/3)}$ .

# Bibliografía

- [1] Abramowitz M., Stegun I.A., 2012, Handbook of Mathematical Functions, *Dover Publications*, p. 446.
- [2] Brauer F., Nohel J.A., (2012), The Qualitative Theory of Differential Equations: An Introduction, *Dover Publications*.
- [3] Chen Y. H., Di Mascio M., Perelson A.S., Ho D. D., Zhang L., (2007), Determination of virus burst size in vivo using a single-cycle SIV in rhesus macaques, *PNAS*, 104, pp. 19081-19084.
- [4] Ho D.D.; Neumann A.U.; Perelson A.S.; Chen W.; Leonard J.M., (1995), Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection, *Nature*, 373, pp 123-126.
- [5] ICMAT, (2015), Ecuaciones diferenciales contra el VIH, *ICMAT*, 8, pp. 4-5.
- [6] Perelson A.S.; Kirschner E.E.; De Boer R., (1993), Dynamics of HIV infection of CD4+ T cells, *Math.Biosci.*, 114, pp. 81-125.
- [7] Perelson A.S.; Nelson P.W., (1999), Mathematical Analysis of HIV-I. Dynamics in Vivo, *SIAM Review*, 41(1), pp. 3-44.
- [8] Perelson A.S.; Neumann A.U.; Markowitz M.; Leonard J.M.; Ho D.D., (1996), HIV-1 Dynamics in Vivo: Virion Clearance Rate, Infected Cell Life-Span and Viral Generation Time, *Science*, 271, pp. 1582-1586.
- [9] Strogatz S., (2019), Infinite Powers, The Story of Calculus, The Language of the Universe, *HMH Books*, pp. 218-225.
- [10] Aidsinfonet, Análisis de la resistencia del VIH, [http://aidsinfonet.org/fact\\_sheets/view/126?lang=spa](http://aidsinfonet.org/fact_sheets/view/126?lang=spa), [Consulta: 22 de Abril de 2020].
- [11] Cigna, VIH: Terapia Antirretroviral, <https://www.cigna.com/individuals-families/health-wellness/hw-en-espanol/temas-de-salud/vih-tm6421>, [Consulta: 22 de Abril de 2020].
- [12] DW, El número de muertes asociadas al sida cae un tercio desde 2010, <https://www.dw.com/es/el-n%C3%BAmero-de-muertes-asociadas-al-sida-cae-un-tercio-desde-2010/a-49605340>, [Consulta: 18 de Febrero de 2020].
- [13] InfoSIDA, Glosario del VIH/SIDA, <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/glossary>, [Consulta: 18 de Febrero de 2020].



- [14] InfoSIDA, Las fases de la infección por el VIH, <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/46/las-fases-de-la-infeccion-por-el-vih>, [Consulta: 18 de Febrero de 2020].
- [15] InfoSIDA, Resistencia a los medicamentos contra el VIH, <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/infographics/20/resistencia-a-los-medicamentos-contra-el-vih>, [Consulta: 22 de Abril de 2020].
- [16] National Geographic, SIDA, <https://www.nationalgeographic.es/ciencia/sida>, [Consulta: 18 de Febrero de 2020].
- [17] Organización Mundial de la Salud, 10 datos sobre el VIH/sida, <https://www.who.int/features/factfiles/hiv/es/>, [Consulta: 18 de Febrero de 2020]
- [18] Sidalavá, Fármacos Antirretrovirales, <https://www.sidalava.org/el-vih-y-otras-its/tratamiento/farmacos-antirretrovirales/>, [Consulta: 22 de Abril de 2020].
- [19] Wikipedia, VIH/Sida, <https://es.wikipedia.org/wiki/VIH/sida>, [Consulta: 18 de Febrero de 2020].